Aus der Königl. Universitäts-Frauenklinik zu Halle a. S.
Direktor Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. **Veit.**

Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Wirkung radioaktiver Substanzen insonderheit des Mesothoriumbromid.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie

mit Genehmigung der hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Gerhard Linnert
approb. Arzt
aus **Kremkau** i. Altmark.

Halle a. S.
Hof-Buch- und Steindruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.
1913.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität Halle-Wittenberg.

Referent: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. med. et jur. **Veit.**

Roux
z. Z. Dekan.

Meinen lieben Eltern!

Die Verwendung der radioaktiven Substanzen in der Medizin ist noch nicht über das Anfangsstadium hinaus. Schon liegen zwar aus der ersten Blütezeit der neueingeführten physikalischen Heilmethode aus den verschiedensten Spezialgebieten des ärztlichen Faches glänzend klingende Resultate vor. Doch dem ursprünglichen Enthusiasmus, mit dem die neue Behandlungsweise von Ärzten und auch Laien aufgenommen wurde, folgte nur allzu bald eine rückhaltlose pessimistische Ablehnung. Dieser Wechsel der Wertschätzung der Wirkung der durch Strahlung in bestimmter Weise die tierischen und pflanzlichen Gewebe beeinflussenden Stoffe lag teils an der anfänglichen Überbewertung der neu entdeckten Substanzen, teils an der Unkenntnis der richtigen Dosierung und des Anwendungsmodus in dem einzelnen Krankheitsfalle, was durch das Fehlen jeglicher Erfahrungen in biologischer Hinsicht hinlänglich erklärlich ist.

Diese Grundlage zu schaffen ist man daher dauernd bemüht gewesen. Sie ist die unumgängliche Voraussetzung eines rationellen Ausbaues der radioaktiven Therapie. Zwar sind wir heute noch weit davon entfernt, das gesteckte Ziel erreicht zu haben. Indem wir ihm aber zustreben, sammeln wir stückweise Erfahrung um Erfahrung; durch Experiment und möglichst objektive Beobachtungen dringen wir tastend allmählich in das dunkle Gebiet ein und sind berechtigt, die vorerst nur empirisch aufgebauten Kenntnisse zur praktischen Verwertung zu bringen, sowie mit aller Vorsicht die unmittelbaren therapeutischen Effekte zu studieren. Schon kennen wir aus allen Zweigen der

Medizin eine Reihe präziser Beobachtungen über typische, mit der Sicherheit des Experiments hervorzurufende Zustandsänderungen des lebenden Organismus durch die radioaktiven Substanzen. Für den Kliniker und den Arzt ist doch wohl in erster Linie stets der Beweis der Wirksamkeit auf den kranken Menschen die sicherste und hinreichendste Begründung aller therapeutischen Eingriffe überhaupt.

I. Experimenteller Teil.

A. Physikal-chemische Einführung.

Der kurzen Schilderung der bisherigen Entwicklung und des derzeitigen Standes der radioaktiven Forschung in klinisch-therapeutischer Hinsicht eine Charakterisierung des von mir verwandten Materials in chemischer und physikalischer Beziehung an dieser Stelle vorauszuschicken, glaube ich nicht umhin zu können. Ich verwandte zu meinen Versuchen ein auf der Höhe der Radioaktivität befindliches Mesothoriumpräparat vom γ-Strahlungsäquivalent von 0,03 g Radiumbromid. Es wird durch diese Bezeichnung zum Ausdruck gebracht, daß die von dem Präparat ausgehende Strahlung der von einer gleich schweren Radiumsalzmenge emittierten gleichkommt. Die Nachprüfung des von der Fabrik angegebenen Wertes und die weitere Kontrolle des Konstantbleibens dieser Aktivität wurde im Physikalischen Institut der hiesigen Universität vollzogen. Das Präparat hatte demnach eine Aktivität von 60 000 Einheiten, wenn reines Radiumsalz, auf die Flächeneinheit bezogen, die Aktivität von 2 Millionen besitzt, d. h. die Luft 2 Millionen mal stärker für die Elektrizität leitungsfähig macht, als es das als Maßeinheit dienende Uran tut, oder auch, wenn wir uns der von Beaudoin für radioaktive Messungen

eingeführten Skala bedienen, eine solche von 60,0 Kiluran. Die wirksame Substanz befand sich in einer 0,5 mm dicken zylinderförmig gestalteten Silberblechkapsel von 18 mm Länge und 3½ mm Durchmesser. Die von dem Präparat ausgehende Wirkung kam lediglich auf Rechnung der emittierten Strahlen; die außerdem bei Zerfall des Mesothoriums entstehende Energie, die durch das dauernd sich entwickelnde radioaktive Gas, die sogenannte Emanation, die sich ihrerseits in induzierte Radioaktivität umsetzt, in Erscheinung tritt, kam nicht zur Verwendung. Denn die Emanation stellt ein materielles Gas dar und diffundiert durch die Metallkapsel nicht hindurch. Außerdem kam eine 20 mg reines Radiumbromid in einem Glasröhrchen enthaltende Silberkapsel zur Verwendung. Es wurde in allen Fällen zwecks möglichst genauer Beobachtung der den Präparaten zukommenden Eigenschaften fast stets unter Ausschaltung der Kombination mit anderen Behandlungsmethoden gearbeitet; ein Umstand, der für die endgültige Beurteilung der neuen Behandlungsmethode, für die klare Erkenntnis der Einwirkung der Strahlen der einzelnen Elemente auf die belebte Welt sowohl in physiologischer wie in pathologischer Hinsicht ja zweifellos von größter Wichtigkeit ist, bisher aber noch nicht in gehörig exakter Weise durchgeführt wurde.

Die in den nächsten Zeilen mitgeteilten Beobachtungen beziehen sich fast ausschließlich auf das Mesothoriumpräparat, da das Radiumsalz erst in den letzten Tagen zur Verwendung kam.

Das Mesothorium wurde im Jahre 1905 von Otto Hahn entdeckt; es kommen ihm, ganz allgemein gesagt, ähnliche Eigenschaften (1) zu wie seinem Schwesterelement, dem die ganze Gruppe dieser Substanzen den Namen verdankt, dem im Jahre 1898 von P. und S. Curie und Bémont entdeckten Radium. Das Mesothorium ist das erste Zerfallsprodukt des durch Berzelius im Jahre 1828 entdeckten chemischen Elements Thorium, das unter die

Klasse der seltenen Erden gehört und das Atomgewicht 232,5 hat.

Das Thorium wird gewonnen (2), (3) aus dem in Brasilien vorkommenden Monazitsande. Die von den Fabrikanten benutzten Methoden werden im einzelnen geheim gehalten. Man geht mit mehr oder weniger Abänderungen so vor, daß man den Monazitsand mit Ätzkali verschmilzt, mit Wasser und schwefliger Säure extrahiert, um ihn darauf mit konzentrierter Schwefelsäure zu einem Brei zu verrühren. Der Brei wird bis zur staubigen Trockene kalziniert und als ein feines Pulver allmählich in ein Gemisch von Wasser und Eis gebracht. Nach der vorausgegangenen Lösung wird das Metall nunmehr durch Natriumnitrit in Form von Thorhydroxyd ausgefällt. Nach weiterer Reinigung durch Behandlung mit Schwefelammonium und Ammoniak gewinnt man das Metall durch Eindampfen und Glühen in reinem Zustand. Der unter Erzeugung von Strahlen vor sich gehende Umwandlungsprozeß, der das Thorium bis zur Hälfte in seine Zerfallsprodukte zerlegt, nimmt etwa 1000 Millionen Jahre in Anspruch. Unter dem aus dem Thorium durch einen spontan verlaufenden Zerfallsprozeß entstehenden und neuerdings nach der Methode von Otto Hahn technisch hergestellten Mesothor versteht man heute zwei Körper, das Mesothorium I, das direkt aus dem Thorium hervorgegangen ist, und das aus ersterem durch spontanen Zerfall entstehende Mesothorium II. Dadurch, daß die Entstehungszeit aus ihrer Muttersubstanz bei beiden Substanzen verschieden ist, ist ein Gleichgewichtszustand zwischen den beiden Komponenten gewährleistet. Bei der Umwandlung des Mesothorium I in seine Zerfallsprodukte entstehen nach den bisherigen Untersuchungen keinerlei Strahlenemissionen, dagegen erfolgt der Zerfall des Mesothorium II, das sich in 6,2 Stunden zur Hälfte in Radiothorium umwandelt, unter Aussendung von stark wirksamen β- und γ-Strahlen. Im Vergleich zu den entsprechenden Strahlen des Radiums

sind die Durchdringbarkeit und die Schnelligkeit der β-Strahlen des Mesothoriums etwas geringer; es beruht dies darauf, daß dem Mesothorium 2 Arten von β-Strahlen eigen sind. Neben den leicht durchdringenden, den eigentlichen β-Strahlen, gehen noch schneller absorbierbare elektroskopisch nicht mehr nachweisbare β-Strahlen von ihm aus. Das Radiothorium wieder gebraucht zur Umwandlung in Zerfallsprodukte bis auf die Hälfte, was unter α-Strahlung vor sich geht, im Durchschnitt einen Zeitraum von 2 Jahren. Die weiteren Umwandlungsprodukte sind das 3,7 Tage alt werdende Thorium X, dem die nur sekundenlang lebende Thoriumemanation folgt, die wieder in die kurzlebigen aktiven Thoriumniederschläge Thorium A, B, C, D zerfällt. Da nun der Monazitsand, der auch für das technisch dargestellte Mesothorium das Ausgangsmaterial bildet, stets geringe Mengen Uran und somit Radium enthält, so haben die Mesothoriumpräparate stets einen geringen Radiumgehalt und zwar von etwa 25 % Radiumbromid. Dementsprechend gehen aus den Mesothoriumpräparaten der Technik neben den vom Radiothor ausgehenden auch noch vom Radiumbromid herstammende α-Strahlen hervor.

So unterliegt das Mesothorium, wie es nach der geistreichen Theorie (4) von Rutherford und Soddy für alle radioaktiven Substanzen charakteristisch ist, einem dauernden Zerfall, der radioaktiven Umwandlung. Diese sinnvolle von Rutherford im Jahre 1903 aufgestellte Theorie besagt, daß radioaktive Atome instabil sind und spontan explosivartig in neue anders geartete Atome zerfallen. Sie erschüttert zwar die bisherigen Dogmen der Chemie und Physik, daß das Atom eines Elementes unzerstörbar sei, bezw. daß von einem Körper nur Energie ausgehen könne, wenn ihm solche vorher zugeführt sei, ist aber wohl geeignet in das geheimnisvolle Dunkel, das die neuentdeckten Stoffe umgab und noch umgibt, Licht und Ordnung zu bringen. Eine Begleiterscheinung des Zerfalls der ursprünglichen Substanz in neue Atome mit

neuen physikalischen und chemischen Eigenschaften ist neben der Entwicklung der Emanation die Emission von korpuskulären Strahlen. In der relativ großen Intensität des Zerfallsprozesses des Mesothoriums, es klingt nämlich die Aktivität je nach der Menge der ursprünglich verwandten Thoriummenge in 2—10 Jahren auf die Hälfte des anfänglichen Wertes ab, ist nun einerseits seine geringe Lebensdauer dem Radium gegenüber begründet, andererseits aber seine besonders in der β-Strahlung hervortretende stärkere Strahlenerzeugung gewährleistet. Da ferner das Mesothorium durch weiteren Ausbau der Technik anfängt leichter hergestellt werden zu können, so macht es seinem Schwesterelement dem Radium ernstliche Konkurrenz. Man ist wohl schon heute zu nicht unerheblichen Hoffnungen hinsichtlich seiner therapeutischen Verwendbarkeit berechtigt.

Die Gesamtaktivität eines Mesothorpräparates beruht also auf der Emission von α-, β- und γ-Strahlen und zwar im prozentualen Verhältnis von 90 : 9 : 1. Die Hauptcharakterista dieser 3 Strahlengattungen zu kennen, ist für das Verständnis der biologischen und therapeutischen Wirksamkeit der radioaktiven Substanzen überhaupt sowie des Mesothoriums im besonderen unerläßlich.

Nach den fundamentalen Untersuchungen Curies (5), (6), Rutherfords und Henri Becquerels sind die α-Strahlen, die wie es scheint den Hauptanteil der Strahlungsenergie ausmachen, wenig durchdringend; eine Luftschicht von 7 cm oder ein Aluminiumblatt von $^1/_{20}$ mm Dicke absorbiert sie vollkommen. Ihre Geschwindigkeit wird verlangsamt proportional der Dichte der durchdrungenen Materie. Durch den Magneten und das elektrische Feld werden sie nur wenig aus ihrer Bahn abgelenkt. Die α-Korpuskel sind mit positiver Ladung versehene Heliumatome; sie ähneln den positiven Strahlen in den Crookesschen Röhren. Die β-Strahlen sind Träger negativ elektrischer Ladung, sie sind identisch mit den Kathodenstrahlen.

Das magnetische wie das elektrische Feld lenkt sie stark ab. Nach den neuesten Untersuchungen von Danysz bestehen sie aus 20 verschiedenartigen aber untereinander homogenen Einzelbündeln. Betreffs ihrer mehr weniger starken Absorbierbarkeit zerfallen sie in weiche und harte β-Strahlen, wie dies auch für die Röntgenstrahlen nachgewiesen ist. Beim Durchgang durch die Materie findet eine starke Zerstreuung der Strahlen sowie eine Erzeugung von nicht unbeträchtlichen Mengen von Sekundärstrahlen statt, analog der sekundären Strahlung der X-Strahlen, die von Sagnac entdeckt worden ist. Die γ-Strahlen sind außerordentlich durchdringend, sie besitzen ähnliche Eigenschaften wie die harten Röntgenstrahlen. Ihre Rasanz ist jedoch ungleich höher wie bei diesen; während die X-Strahlen schon durch 2 mm Blei aufgehalten werden, sind die γ-Strahlen erst hinter einer ca. 25 cm dicken Bleiplatte nicht mehr nachzuweisen. Das magnetische Feld vermag sie nicht zu beeinflussen; aller Wahrscheinlichkeit nach stellen sie wirkliche Strahlungen des Äthers dar. Auch ihnen kommt die Eigenschaft zu, beim Durchdringen der verschieden gearteten Medien Sekundärstrahlen zu erzeugen. Alle 3 Strahlengattungen sind mit der photographischen Platte im einzelnen nachweisbar. Schematisch ergibt sich nach Curie folgendes Bild: (Fig. 1) Erklärung: Die Richtung der Strahlen gibt an, daß und in welchem Maße sie durch den Magneten aus der Bahn abgelenkt werden; die Länge zeigt ihre Durchdringungsfähigkeit an. Die β-Strahlen werden nach Art eines Spektrums zerlegt und in Form eines solchen auf der photographischen Platte abgebildet.

Durch die Verwendung von verschiedenartigen Aufbewahrungs- und Filtrierungsmitteln wird entsprechend dem ungleich gearteten Penetrationsvermögen der einzelnen Strahlensorten das reale Mengenverhältnis der in einer bestimmten Zeitperiode entsandten Strahlen erheblich modifiziert und neu gestaltet. So werden nach den Untersuch-

ungen von Razet durch Fixation des reinen Salzes mit Firnis die α-Strahlen zu 99 % absorbiert, während β-Strahlen nunmehr vorherrschend sind und im Verhältnis von 80—90% emittiert werden und die γ-Strahlen nur 1—10% ausmachen. Durch Vorschaltung von Medien von bestimmter Dichte und Dicke kann man also die Qualität der von dem Präparat ausgehenden Strahlen ganz beliebig dem beabsichtigten Effekt entsprechend einrichten.

Von der nämlichen Wichtigkeit wie die Kenntnis des Durchdringungsvermögens der einzelnen Strahlenarten ist für den Biologen wie für den Therapeuten die genaue Erforschung der Wirkungsintensität und womöglich die Messung der an einer bestimmten Stelle zur Applikation gekommenen Strahlen. Ich beschränke mich an dieser Stelle auf die kurze Darstellung der physikalischen Messung der von den festen radioaktiven Substanzen ausgehenden Gesamtstrahlungsintensität.

Nach Eve geschieht dies durch Vergleich der γ-Strahlung des zu messenden Präparates mit der eines Standardpräparates. Man geht dabei so vor, daß die α- und β-Strahlung durch eine $^1/_2$—1 cm dicke Bleischeibe ausgeschaltet wird und nun der Vergleichsstandard und das zu messende Präparat unter genau gleichen Bedingungen an das Elektrometer herangebracht werden, wobei die Sättigungsströme in der von den Strahlen ionisierten und dadurch leitungsfähig gemachten Luft miteinander verglichen werden.

Eine andere Methode, die hauptsächlich zur raschen qualitativen Orientierung, aber auch zu einer vergleichenden Messung der Intensität der Strahlenaussendung, zu der in bestimmten Intervallen vorzunehmenden Kontrollierung der stattgehabten Zersetzung des betreffenden Präparates dienen kann, sowie die Reichweite der Strahlen auf bequeme Weise veranschaulichen läßt, ist die Beeinflussung der photographischen Platte. Ich verwandte zu den diesbezüglichen Untersuchungen zunächst eine gewöhn-

liche photographische Platte, ließ das Präparat durch das schwarze Papier hindurch einwirken und bekam ein der Form der Strahlenquelle entsprechendes ovales Bild mit intensiv schwarzem Zentrum und allmählich heller werdender Peripherie. Ich ging dann der Einfachheit halber zur Verwendung der von Kienböck zur Messung von Röntgenstrahlen angegebenen Streifen über. Durch senkrecht oder parallel sowie in schrägem Winkel zur strahlungsempfindlichen Schicht erfolgende Einstellung des Präparates, sowie dadurch, daß ich die Strahlen aus wechselnder Entfernung einwirken ließ und zunächst ohne dann mit Zwischenschaltung von 1, 2, 3 mm Aluminium und 1—2 mm Bleifiltern arbeitete, suchte ich mir den Strahlenkegel zu veranschaulichen und mich über seine Ausdehnung und Reichweise sowie über den Ort der größten Strahlungsintensität zu orientieren. Man kann auf diese Weise leicht durch das vorher mit dem Elektrometer geeichte Präparat eine Reihe von Streifen mit um je eine Stunde differierenden Einwirkungszeiten herstellen. Die Schwärzung wächst proportional der Zeitdauer der Einwirkung der Strahlung auf das Papier. Man bekommt eine von der feinsten Nuance des Grau bis zum tiefsten Schwarz allmählich ansteigende Farbenskala, wobei zugleich eine entsprechend der längeren Einwirkungszeit ungefähr gleichkommende weitere Flächenausdehnung deutlich erkennbar ist. Das auf diese Weise ein Vergleich der stattgehabten Einwirkung der Strahlen und eine zahlenmäßig anzugebende Messung möglich ist, ist ohne weiteres ersichtlich. Um annähernde Anhaltspunkte für die an bestimmter Stelle z. B. in dem Cervixcarcinomkrater zur Anwendung gekommene Strahlenquantität zu haben, legte ich anfangs neben das Präparat einen in Kautschuk eingehüllten Kienböckstreifen und summierte die abgelesenen Schwärzungen nach Art der Bestimmung der Quantität der applizierten Röntgenstrahlen. Auch versuchte ich durch Befestigung von Kienböckstreifen an verschiedenen Stellen der Bauch- und der Brusthaut

die durch die Körpergewebe nach außen tretenden Strahlen nachzuweisen. Ich erhielt nur in einzelnen Fällen bei verhältnismäßig langer Einwirkungsdauer geringgradige Verfärbungen des photographischen Papiers; es bestand hier ein hochgradig kahnförmig eingesunkenes Abdomen und die Entfernung zwischen Scheidengewölbe und Bauchhaut betrug nur wenige Zentimeter. Wenn auch eine exakte Messung der an einer bestimmten Stelle in der Tiefe des Körpers zur Einwirkung gekommenen Strahlen vor der Hand noch nicht möglich ist, so werden weitere in dieser Richtung anzustellende Versuche doch die Wirkungen der einzelnen Strahlengattungen mit einander zu vergleichen erlauben, ihre Durchdringungseigenschaften direkt veranschaulichen, und auch einen Anhaltspunkt dafür liefern, ob eine bestimmte Stelle im Innern des Organismus, je nach der Dicke des dazwischen liegenden Gewebes von den Strahlen erreicht oder überschritten werden kann; man hat so die Möglichkeit, die Intensität der auf einen bestimmten Bezirk gerichteten Strahlung und die Ausdehnung des Strahlenkegels abzuschätzen.

Den Hauptwert der durch die photographische Platte sichtbar zu machenden Strahlen stellen die β-Strahlen dar. Zwar vermögen auch die von P. Villard zuerst nachgewiesenen γ-Strahlen die strahlenempfindliche Schicht der photographischen Platte zu beeinflussen, führte doch diese Eigenschaft überhaupt erst zu ihrem Nachweis. Es sind jedoch zu derartigen Versuchen, die nicht ohne eine weitgehende Technik ausgeführt werden können, lange Einwirkungszeiten und relativ große Mengen der betreffenden Strahlen nötig. Auch ist wohl besonders hervorzuheben, daß die verhältnismäßig schwache photographische Wirksamkeit dieser Strahlen nicht ohne weiteres ein direktes Maß für die von ihnen vorhandene Menge und die durch sie verbürgte Energiesumme darstellt. Denn die Penetrationsfähigkeit dieser Strahlengattung ist so eminent, daß sie in gar keinem Verhältnis zu der Beeinflussung der

durchdrungenen Körper und der an diesen erzeugten Veränderungen zu stehen scheint.

Leichter sind, wie aus den Versuchen von Henri Becquerel hervorgeht, die sekundär von den γ-Strahlen erzeugten Strahlen, die im wesentlichen den primären β-Strahen gleichen, nachzuweisen. Ihr Durchdringungsvermögen ist den γ-Strahlen gegenüber relativ gering. Ihre Intensität wächst mit dem Atomgewicht und der Dichte des getroffenen Materials. (7) Inwieweit nun die harten γ-Strahlen, die nicht durch Bleifilter absorbiert sind, überhaupt physiologisch wirksam sind, ist bisher noch nicht erwiesen. Nach Pierre Curie kommt ihnen die Eigenschaft zu, eine ca. 20 cm dicke Bleiwand ungehindert zu durchdringen. Sollten aber die bisher ihnen zugeschriebenen Wirkungen lediglich auf den an den Schirmen von ihnen erzeugten weichen Sekundärstrahlen beruhen, so wäre es wohl höchst unzweckmäßig, prinzipiell auf dem therapeutischen Gebiet die gesamte primäre β-Strahlung an jeglicher Entfaltung der in ihr steckenden Energie zu verhindern.

Über das prozentuale Verhältnis nun der in Wirklichkeit aus dem Apparat bei Anwendung der verschiedenen Filter herauskommenden Strahlen kann man sich relativ einfach wenn auch nur schätzungsweise durch jedesmalige Prüfung mittelst eines geeichten Blattelektroskops vergewissern. Es ist dieses eine durchaus vorzunehmende Maßnahme, denn für die Therapie ist es unbedingt nötig zu wissen, nicht wieviel der Apparat an Strahlen enthält, sondern wieviel er entsendet. Man käme auf diese Weise bei Einschluß der strahlenden Materie in eine 0,5 mm starke Silberkapsel zu dem Resultat, daß sich die von ihr ausgehende Radioaktivität zusammensetzt aus: α-Strahlen = Null; β-Strahlen = 90—95 %; γ-Strahlen = 1—10 % (cf. Fig. 2).

Bei der Konstanz der Präparate nun ist bei ihrem klinischen Gebrauch nicht eine jedesmalige Verwendung

eines derartigen Papiers nötig. Es genügt vielmehr zu sagen, daß einem X-mg Radium äquivalente Mesothoriumpräparat wirkte unter Zwischenschaltung eines bestimmten Filters n-Stunden ein, d. h. man benutzt als direktes Maß für die stattgehabte Einwirkung die Bezeichnung mg-Stunden = Produkt aus Äquivalenzwert des betreffenden Mesothorpräparates und der Applikationsdauer in Stunden. Noch einfacher wäre es, da eine Maßmethode mit weniger hohen Zahlen bequemer erscheint, den Nutzeffekt der stattgehabten Strahleneinwirkung nach g-Stunden zu messen.

So sehr nun auch jede wenn auch nur annähernde Feststellung der Aktivität der von dem Präparat emittierten Strahlen zu begrüßen ist, und so sehr wir ihrer für die biologische Mesothoriumforschung auch bedürfen, so sind wir uns doch keinen Augenblick darüber im Unklaren, daß die Methode die auf der chemischen Umsetzung von anorganischen Stoffen durch die beim Zerfall der Ursubstanz frei werdende Energie beruht, nur ganz unsichere und mit größter Vorsicht zu ziehende Parallelen und Schlüsse betreffs der Einwirkung der Strahlen auf das lebende Gewebe zuläßt. Die den radioaktiven Stroffen innewohnende Energie braucht in physiologischer Hinsicht keineswegs durch chemische Reaktionen im engeren Sinne in Erscheinung zu treten.

Die Radioaktivität stellt zwar in chemisch-physikalischer Hinsicht einen bestimmten durchaus charakteristischen Begriff dar, ähnlich wie Festigkeit, Dichte etc.; sie äußert sich unter gleichen Bedingungen stets in gleicher durchaus definierbarer Weise. Und wenn schon sich die in den lebenden Geweben eintretenden Veränderungen in letzter Linie ja auch auf chemischer und physikalischer Grundlage vollziehen müssen, so reichen die bisher bekannt gewordenen chemischen und physikalischen Beziehungen der radioaktiven Körper zu anderen Stoffen durchaus nicht für eine sichere Grundlage und einwandsfreie Erklärung in biologischer Hinsicht aus.

B. Biologische Wirkungen.

Den empirischen Beobachtungen über die Einwirkung der von der radioaktiven Substanz ausgehenden Strahlen auf das lebende Gewebe in physiologischer und pathologischer Beziehung scheint mir daher besonderer Wert beigelegt werden zu müssen. In biologischer Hinsicht haben von den radioaktiven Stoffen bisher das Radium selbst und auch das Mesothorium (8) (9) Wirkungen geäußert, die das weitgehendste Interesse beanspruchen. Ob verschiedene Organismen in verschiedener Weise auf die radioaktive Strahlung reagieren, läßt sich heute noch nicht mit Sicherheit feststellen; erwiesen ist bisher eine verschiedene Beeinflußbarkeit verschiedener Gewebe und Organe in ein und demselben Individuum.

a) Frühere Untersuchungen.

So stellte Danysz (10) durch zahlreiche Untersuchungen fest, daß z. B. Darmtraktus und seröse Häute wenig auf Radiumwirkung reagieren, während das Zentralnervensystem sehr leicht in schädigendem Sinne zu beeinflussen ist.

Werner (11) untersuchte das Verhalten der Haut gegenüber den von den radioaktiven Stoffen emittierten Strahlen; das Resultat seiner Untersuchungen ist, daß Haut, die sich durch Reichtum an gut entwickelten Haarschäften, Armut an Drüsen, durch grobfaserige und kleinkernige Epithelien, sowie durch zwischensubstanzreiches Bindegewebe und starken Panniculus adiposus auszeichnet, weit widerstandsfähiger ist als Haut, bei der die erwähnten Eigenschaften nicht vorliegen. Ferner soll größerer Blutreichtum bedingt durch zahlreiche und stark gefüllte kapilläre Blutgefäße sowie vermehrte Succulenz infolge Reichtum an Lymphgefäßen, straffe Spannung der Haut und verminderte Elastizität eine erhöhte Empfindlichkeit aufweisen.

Durch Walkhoff, (12) Giesel, Becquerel und Curie wurde dann zuerst die Geschwürsbildung auf der menschlichen Haut als Folge der Einwirkung der strahlenden Stoffe beobachtet.

In der Folgezeit bestätigten Obersteiner, (13) Scholz, (14) Rehns (15) durch Versuche an Mäusen und Hasen die relativ leichte Beeinflußbarkeit des Gehirns und Rückenmarks.

Birch-Hirschfeld (16) beobachtete durch Bestrahlung des Auges Degeneration der Ganglienzellen.

Daß auch das Drüsengewebe in ausgesprochenem Maße für die Becquerel-Strahlen angreifbar ist, zeigen Untersuchungen von Heineke, (17) Blauel, (18) Boden, (19) Senn, Bryant, Crane-Bangor u. a.

Ebenso weisen die Keimdrüsen eine hohe Empfindlichkeit gegenüber den auf sie einwirkenden Strahlen auf.

So bestrahlte Seldin (20) die Hoden von Meerschweinchen mit 0,025 g Radium und untersuchte darauf die in den Samenbläschen enthaltene Flüssigkeit und das Hodengewebe selbst. Er stellte eine weitgehende Schädigung der Samenfäden fest.

Albers-Schönberg (21) gelang es durch mehrmalige Röntgenbestrahlung von je 75 Minuten Dauer eine deutliche Hodenatrophie bei Meerschweinchen hervorzurufen. Das Gleiche erzielte London (22) durch eine 91 Minuten lang dauernde Bestrahlung mit 0,025 g Radium. Bei der mikroskopischen Untersuchung der bestrahlten Testes wurde eine Degeneration des Epithels der Samenkanälchen und Azoospermie festgestellt.

An Eierstöcken von Kaninchen verursachte London durch Radiumbestrahlung Atrophie und Schwund der Graafschen Follikel.

Über die durch Radiumbestrahlung hervorgerufenen Allgemeinwirkungen geben wohl die von London an Mäusen und Kaninchen angestellten Versuche am besten Aufschluß. Er fand bei den der Strahlung von 0,03 g

Radiumbromid ausgesetzt gewesenen Mäusen schon am dritten Tag Mattigkeit und Schläfrigkeit, am 4. Tage Paralyse der Hinterbeine und Coma; bei Kaninchen erst nach 14 Tagen Haarausfall, Geschwürsbildung, dann Apathie, Trägheit, Kräfteverfall. Am Menschen beobachtete Butlin (23) nach intensiver Bestrahlung Durchfall, Coma, Erbrechen und rapiden Kräfteverfall. Über lediglich durch γ-Strahlung, vornehmlich an der Milz, aber auch an anderen Organzellen der Maus hervorgerufene pathologische Veränderungen berichteten in neuester Zeit Krönig und Gauß. (24)

Der unmittelbare direkte Einfluß der Strahlung auf die lebende Zelle ist in einwandfreier Weise durch die Veröffentlichungen aus dem Anat. Biol. Institut der Universität Berlin erbracht worden.

Wegen des hohen Interesses, das die hierhergehörigen von O., G. und P. Hertwig (25) ausgeführten Untersuchungen nicht nur in rein wissenschaftlicher Beziehung, sondern speziell auch vom ärztlich-therapeutischen Standpunkt beanspruchen, sei an dieser Stelle in Kürze auf die eine komplizierte Technik erfordernden Experimente und ihre Resultate eingegangen. Die ersten Beobachtungen beziehen sich auf die Beeinflussung der Kernteilungsfiguren und der Zellteilung von Eiern von Ascaris megalocephala durch die Radium- und Mesothoriumstrahlung. Eine bis 24 Stunden dauernde Bestrahlung verhindert die ordnungsmäßige Bildung der Chromosomen. Die Spindel des auf dem Stadium des Muttersterns sich befindenden Eis weist größere und kleinere unregelmäßige Chromatinkörnchenhaufen auf, die entsprechend den 4 typischen Chromosomen in 4 platten Haufen angeordnet sind. Bei der nun einsetzenden Zellteilung wird das Chromatin unregelmäßig auf die Tochterzellen verteilt; es resultieren Zellen mit bläschenförmigen Kernen, die das den Eiern von Ascaris megalocephala typische Gepräge in keiner Weise mehr erkennen lassen. War schon der Prozeß der Zellteilung in

allen diesen Fällen ganz außerordentlich verlangsamt, so erwiesen sich alsbald die weiter beobachteten Radiumeier, die schließlich einen nicht näher differenzierbaren Zellenhaufen darstellen, als nicht mehr lebensfähig. Diese eigentümliche Verklumpung der Chromosomenfäden, die von Körnicke auch an geeigneten pflanzlichen Objekten beobachtet wurde, sieht O. Hertwig als sicheren Beweis der unmittelbaren Beeinflussung der chromatischen Kernsubstanz an.

Die weiteren Experimente Hertwigs beziehen sich auf den Einfluß der Bestrahlung auf embryonales Gewebe. Hertwig experimentierte in 4 verschiedenen Versuchsanordnungen. In der ersten Serie wurde die Bestrahlung junger embryonaler Stadien, also nach der Vereinigung von Samenfaden und Ei ganz kurz nach erfolgtem Eintritt der Eizelle in den Furchungsprozeß vorgenommen. In der zweiten Serie bestrahlte er den Samenfaden allein und verwandte ihn darauf zur Befruchtung eines unbestrahlten also normalen Eies, während in der dritten Serie die bestrahlte Eizelle von einem gesunden Spermatozoon befruchtet wird. In der vierten Reihe werden schließlich beide Komponenten nach vorausgegangener Bestrahlung zur Vereinigung gebracht. Ganz allgemein kommt Hertwig zu dem Ergebnis, daß die Strahlen je nach der Dauer der stattgehabten Einwirkung und proportional der Stärke des angewandten Präparates einen mehr oder weniger schädlichen, hemmenden Einfluß auf den embryonalen Entwicklungsprozeß ausüben. Und zwar machen sich nach Hertwig die nachteiligen Folgen in Form von mannigfaltigen Entwicklungsstörungen erst nach längerer oder kürzerer Latenzperiode bemerkbar. Die durch die Strahleneinwirkung erzeugten Veränderungen sind so konstant und charakteristisch, daß O. Hertwig zu der Aufstellung der Begriffe „Radiumembryo, Radiumlarve, Radiumkrankheit, Stereoblastula“ kommt. Am interessantesten erscheinen mir die Ergebnisse der Befruchtung normaler Eier durch vorher der Strahlenwirkung ausgesetzt gewesene Samenfäden. In allen diesen Fällen, es fand eine

½—4-stündige Bestrahlung statt, befruchteten die Samenfäden die Eier in der normalen Weise. Auffällig war der nun einsetzende Entwicklungsgang der befruchteten Eier. Während bei den kürzeren Expositionszeiten die ersten Teilungen noch zu gleicher Zeit wie bei den gesunden Kontrolleiern statthatten, blieben sie bei länger dauernder Bestrahlung schon von Anfang an hinter den letzteren zurück. Im Verlaufe des weiteren Entwicklungsprozesses aber wurde die Verzögerung immer eklatanter. Es dauerte ungemein lange, bis die Radiumeier über das Morulastadium hinaus kamen. Dann aber kam es nie zur Entwicklung einer normalen Blastula. Es entstanden Arten von Mißbildungen, deren Inneres nicht wie normalerweise mit glasiger Gallerte ausgefüllt war, sondern mit Zellzerfallsprodukten, die von der Epithelauskleidung nach dem Innern abgesondert waren, die sog. Stereoblastulae. In anderen Fällen kam es überhaupt nicht zur Entwicklung des Gastrulastadiums; die jungen Larven starben nach 1—2 Tagen ab, nachdem sie vorher träge, unbeholfene Bewegungsversuche gemacht hatten. Es werden also auf diese Weise bestimmte Zustandsveränderungen des Samenkerns durch den Befruchtungsakt auf das Ei übertragen, die bei der Entwicklung des Furchungskerns in bestimmter Weise zutage treten. Die Organe, die sich bei der Weiterentwicklung dieser strahlenkranken Tiere als am meisten geschädigt erwiesen, waren das Zentralnervensystem, Auge, Herz, Blut, Epidermis; auf letzterer bildeten sich eigentümliche zottige Auswüchse. Durch die Beobachtung ganz gleicher Störungen bei Verwendung bestrahlter Eizellen und unbestrahlter Samenfäden erweist Hertwig die von Schwarz (26) aufgestellte Lecithinhypothese, nach der die Schädigung der lebenden Zelle durch die radioaktiven Strahlen auf einen Zerfall des Lecithins zurückzuführen ist, als unhaltbar. Allerdings kann derzeit noch nicht mit Sicherheit gesagt werden, welcher Art dieser durch die Strahlung auf die Zelle ausgeübte Einfluß in Wirklichkeit ist.

Auf die überaus interessanten Versuche Hertwigs hier noch weiter einzugehen, muß ich mir versagen und betreffs näherer Einzelheiten auf die Originalarbeiten verweisen.

b) Eigene Untersuchungen.

Die in dieser Richtung von mir angestellten Versuche begann ich mit der Bestrahlung von Erbsenkeimlingen. Die Versuchsanordnung gestaltete sich folgendermaßen: Die trockenen, möglichst gleich großen Erbsensamenkörner wurden zu je 12 in 2 flache Petrischalen gelegt und zwar derart, daß in jeder Schale 6 in unmittelbarer Nähe um den Mittelpunkt gruppiert waren, während die übrigen 6 in der Peripherie in gleichmäßigen Abständen voneinander verteilt waren. In die Mitte einer der Schalen legte ich für 96 Stunden die das strahlende Präparat enthaltende Metallkapsel; die andere Schale wurde unter gleichen Versuchsanordnungen in 3 m Entfernung von der ersten im Erdgeschoß an einem mäßig hellen Fenster bei Zimmertemperatur aufgestellt. Die nach 96-stündiger Belichtung ausgeführte Einpflanzung der Samen in feucht gehaltene Gartenerde, ließ nach erfolgter Hervorsprießung eine Differenz zwischen bestrahlten und nichtbestrahlten nicht erkennen. Ich wiederholte denselben Versuch unter gleichen Bedingungen mit durch Besprengung mit Wasser zum Keimen gebrachten Samen. Nach einer 12stündigen Belichtung, bei der die gesamte β- und γ-Strahlung zur Einwirkung kam, vermochte ich an den jungen, hervorsprießenden Trieben nichts Absonderliches zu erkennen. Ich dehnte nun die Exponierung auf 120 Stunden aus. Das Resultat war das folgende: Von den nahe belichteten 6 Samen gingen durchschnittlich nur 3 auf, von den entfernt bestrahlten dagegen 4, während von den Kontrollerbsen sich 90 % zu jungen Pflanzen entwickelten. Das weitere Wachstum der jungen Keimlinge, die durch mehrere Wochen hindurch sich selbst überlassen blieben, gestaltete sich nun in höchst eigentümlicher Weise. Die bestrahlten

Pflanzen blieben von Anfang an an Größe und Umfang des Stengels weit hinter den Kontrollpflanzen zurück. Sie brauchten zu der ersten Sprossung längere Zeit und hatten durchweg und zwar die nahe bestrahlten in intensiverem Maß ein kränkliches, weniger üppiges Aussehen wie die nicht der Strahlung ausgesetzt gewesenen. Die weitere Beobachtung zeigte, daß die Blätterentwicklung bei den Thoriumerbsen spärlicher und entsprechend dem mangelhaften Bau der ganzen Pflanze weniger umfangreich war. Teilweise wurden die Spitzen der Blätter gelb; es verwelkten auch ganze Blätter und fielen spontan ab. Die Beeinflussung des Wachstums machte sich aber nicht nur an den Luftstengeln bemerkbar. Auch die Wurzeln der bestrahlten Keimlinge blieben gegenüber den nichtbestrahlten erheblich im Wachstum zurück; sie waren kleiner und dünner, hatten weniger Nebenäste als die zur Kontrolle dienenden. Durch eine gleich lange Bestrahlung ausschließlich mit γ-Strahlen, was ich durch Einschluß des Präparates in eine 8—10 mm dickwandige Bleikapsel erreichte, waren an den bestrahlt gewesenen Pflanzen Unterschiede gegenüber den nichtbestrahlten nicht festzustellen. Es geht also aus diesen Versuchen hervor, daß die von dem Mesothorium ausgehenden Strahlen die Keimkraft der Samen, so lange diese sich in trockenem Zustande befinden, nicht nachweisbar beeinflussen. Wohl aber ist die das Wachstum und die Entwicklung der Knospen und der Wurzeln der jungen Keimlinge hemmende Wirkung offensichtlich; ja in manchen Fällen wurde nicht nur das Wachstum aufgehalten, sondern das keimende Gewebe wurde so weit geschädigt, daß ein Absterben eintrat. Während den stark durchdringenden, allerdings nur einen ganz geringen Prozentsatz der Gesamtstrahlung ausmachenden γ-Strahlen eine ersichtliche Wirkung nicht beizumessen war, übten die β-Strahlen eine erhebliche Wirkung auf das Protoplasma aus; sie teilten den Zellen resp. den Zellkernen eine die Zeit der Bestrahlung weit überdauernde schädigende Einwirkung mit.

Des weiteren dehnte ich meine Versuche auf tierische Zellen und Gewebe aus; die Kenntnis der Einwirkung der Strahlen auf die Lebensvorgänge der Organismen, auf das lebende Gewebe in normalen Zustand ist ja nicht nur rein wissenschaftlich von höchstem Interesse, sondern ist speziell für den Arzt von ganz hervorragender praktischer Wichtigkeit. Beruht doch hierauf unzweifelhaft die Sicherheit eines Erfolges in der therapeutischen Anwendung. Ich experimentierte zunächst mit Larven von Molge cristata und Rana esculenta. Die Tiere wurden unter jedesmaliger Ansetzung eines Kontrollversuches in einer engen etwa 10 cm hohen Glasflasche der Bestrahlung ausgesetzt. Um eine möglichst intensive und gleichmäßige Bestrahlung zu gewährleisten, wurde das Präparat an einem Seidenfaden, der durch den in der Mitte perforierten die Flasche verschließenden Kork in das Wasser herabhing, suspendiert. Während die Tiere des in einiger Entfernung daneben stehenden Kontrollglases munter im Wasser umherschwammen, suchten sich die bestrahlten Tiere schon nach etwa 3 Stunden möglichst der Einwirkung der Strahlen zu entziehen, indem sie sich fast ausschließlich auf dem Boden des Gefäßes aufhielten. Etwa nach 8 Stunden war die spontane Bewegungslust resp. Bewegungsfähigkeit schon erheblich vermindert, auf Anstoß oder Reiz war jedoch eine Differenz im Vergleich zu den nichtbestrahlten nicht zu erkennen. Nach 15 bis 18 Stunden lagen die Tiere wie regungslos auf dem Boden des Gefäßes, auf einen direkten Impuls bewegten sie sich noch schwerfällig im Wasser hin und her. Nach durchschnittlich 22 Stunden war bei sämtlichen bestrahlten Tieren der Tod eingetreten, sie lagen leblos mit der Bauchseite nach oben auf dem Grunde des Glases, während bei den zur Kontrolle dienenden keinerlei Beeinträchtigung zu beobachten war.

Noch bedeutend schneller waren kleinere Tiere zu beeinflussen. So waren sämtliche den oben erwähnten Larven zur Nahrung mit in die Gefäße hineingegebenen Clado-

ceren schon nach 6 Stunden fast gänzlich bewegungslos und nach 8 Stunden abgestorben.

Ein ähnliches Verhalten zeigten in physiologischer Kochsalzlösung der Bestrahlung ausgesetzte Stierspermatozoen. Bei der Ausführung dieser Versuche folgte ich im wesentlichen der von O. Hertwig für das Studium der Einwirkung der Radiumstrahlen auf die Kernteilungsfiguren von Eiern von Ascaris megalocephala angegebenen Technik. Ein erbsengrosses Stück Nebenboden eines Stiers wurde zunächst in mehreren ccm physiologischer Kochsalzlösung ausgepreßt, bis die Flüssigkeit ein milchig-weißes, trübes Aussehen hatte. Es wurde dann ein kleiner Tropfen dieser verdünnten Spermaflüssigkeit auf ein Deckgläschen und in die Mitte der Aushöhlung eines hohlgeschliffenen Objektträgers gebracht, nachdem der Rand der Delle mit Vaseline bestrichen war. Nunmehr wurde das Mesothoriumpräparat über dem Deckgläschen auf den Tropfen eingestellt, so daß sämtliche Spermatozoen annähernd der gleichen Intensität der Bestrahlung ausgesetzt waren. Der Tropfen wurde in Zwischenräumen von etwa einer Stunde unter dem Mikroskop beobachtet und in der Zwischenzeit, um eine Verdunstung möglichst zu vermeiden, neben einem in gleicher Weise angefertigten Kontrollpräparat in der feuchten Kammer aufbewahrt. Während nun die den Strahlen nicht exponierten Samenfäden noch nach 20 Stunden bei Verdünnung mit frischer physiologischer Kochsalzlösung lebhafte Bewegungen erkennen ließen, war bei den bestrahlten bereits nach 6 Stunden eine deutliche Beeinträchtigung der Beweglichkeit wahrzunehmen, bis nach abermals 6 Stunden sämtliche Samenkörperchen vollständig regungslos und starr waren. Dieselben Versuche wurden wiederholt unter möglichster Ausschaltung der von dem Präparat ausgehenden primären β-Strahlen durch Verwendung einer 2—3 mm dicken Bleikapsel. Während durchschnittlich in 30 Stunden die Larven der oben genannten Amphibien abgestorben waren, erlagen die zur

Gattung der Crustaceen gehörigen Cladoceren teilweise bereits nach 10 Stunden. Bemerkt sei hierzu, daß die Möglichkeit einer Vergiftung durch in Lösung gegangene Bleisalze, ein Vorgang, der bei der Einwirkung von Luft und Wasser auf Blei leicht eintreten kann, durch einen entsprechenden Konntrollversuch ausgeschaltet wurde. Die Tiere befanden sich in dem die leere Bleikapsel enthaltenen Wasser noch nach 48 Stunden vollkommen gesund. Was die Stierspermatozoen betrifft, so ließen sie noch nach 10 Stunden eine lebhafte Beweglichkeit erkennen; auch nach 16 Stunden schien die Beweglichkeit nicht vermindert. Erst nach 20 Stunden war eine endgültige vollständige Sistierung derselben eingetreten. Es wäre jedoch durchaus unrichtig anzunehmen, daß bei der zuletzt beschriebenen Versuchsanordnung lediglich γ-Strahlen zur Wirksamkeit kommen, da an der Bleikapsel durch die γ-Strahlen weiche β-Strahlen erzeugt werden, die von den Beobachtungsobjekten absorbiert werden müssen. Die von mir angestellten Versuche, durch etwaige Kombination der bisher verwendeten Materialien oder aber durch Verwendung neuer Stoffe Filter zu konstruieren, die eine ungewollte Einwirkung der entstandenen Sekundärstrahlen, respektive die Entwicklung der letzteren überhaupt vermeiden, haben bisher zu einem sicheren Ergebnis noch nicht geführt und werden fortgesetzt.

Ich stehe nicht an, den beobachteten Einfluß der Mesothoriumstrahlen auf den tierischen Organismus durch direkte Schädigung der lebenden Zellsubstanz zu erklären. Ob der Zellkern oder der protoplasmatische Leib der Zelle eine höhere Empfindlichkeit aufweist, ist noch nicht mit voller Sicherheit erwiesen; sind doch die gegenseitigen Beziehungen dieser beiden Zellbestandteile überaus enge und beide funktionell in hohem Maße voneinander abhängig.

Welcher Art dieser lebenshemmende und abtötende Einfluß ist, ob er bei den verschie-

denen Tieren der gleiche ist, dieses Problem harrt noch der Erklärung. Es ist gerade diese Erscheinung sicherlich eine der interessantesten, die es gibt. Nach allem, was wir sonst über die Wirksamkeit der radioaktiven Substanzen wissen, erscheint es nicht angängig, die oben beschriebenen Vorgänge etwa durch indirekte Einwirkung der Radioaktivität auf den lebenden Organismus erklären zu wollen. Man könnte dabei an eine primäre Beeinflussung des Wassers durch die Strahlung denken. So ist eine Zersetzung von Wasser durch die β-Strahlung in Wasserstoff und Sauerstoff erwiesen, ein Prozeß, der auch in umgekehrter Richtung verlaufen kann, wie durch C. W. Edwards und B. Davis (27) gezeigt worden ist, wobei der freiwerdende Sauerstoff zur Bildung von Hydroperoxyd führt.

L. Wickham, (28) der in vieler Beziehung auf dem Gebiete der Strahlenkunde bahnbrechend arbeitete, sagt darüber: „Es handelt sich wahrscheinlich um eine in dem physikalisch-chemischen Milieu, dem die Zelle ihr Eigenleben anpaßt, herbeigeführte Störung; eine Störung, welche dahin strebt, die biologischen Verhältnisse, deren Sitz die Zelle ist, zu verändern und ihr vitales Gleichgewicht zu modifizieren. Aber dieser Einfluß ist äußerst schwankend. Er kann ohne morphologisch sichtbare Wirkung sein, sobald das Eigenleben der Zelle der veränderungssüchtigen Kraft des Strahles überlegen oder ihr gleich ist. Im entgegengesetzten Fall kann er die Zelle reizen und ihre proliferierende Funktion steigern. Er kann schließlich zu ihrer vollständigen Vernichtung führen.“

Es sind nach diesen Beobachtungen somit die tierischen Zellen durch die verschiedenen Erscheinungsformen der uns in der Radioaktivität zur Verfügung stehenden Energiequelle in hohem Maße angreifbar. Mit der Empfindlichkeit der Zellen, die je nach ihrer Art für die eine oder andere Strahlungsart mehr oder weniger ausge-

sprochen zu sein scheint, steht die Empfindlichkeit der Gewebe in engem Zusammenhange. Es lassen sich gewisse Gewebe mit Leichtigkeit beeinflussen, während andere widerstandsfähiger sind, abgesehen natürlich von der verschieden guten Zugänglichkeit der Gewebe des lebenden Organismus für die von außen kommenden Strahlen. Um die Beeinflussung der Gewebe im einzelnen näher kennen zu lernen, ging ich in der Folgezeit dazu über, das Präparat mit einer Expositionszeit von wenigen Minuten anfangend auf Tier- und Menschenhaut einwirken zu lassen.

Ich ließ die von dem Präparat ausgehenden β- und γ-Strahlen $^1/_2$ Minute lang auf die Haut meines Unterarms einwirken und konnte nach 8 Stunden an zirkumskripter Stelle eine deutliche Rötung beobachten, die sich selbst überlassen nach 48 Stunden wieder verschwunden war, ohne die geringste subjektive Empfindung hervorgerufen zu haben. Eine 5 Minuten lange Applikation verursachte an der Einwirkungsstelle eine ausgesprochene Rötung, die nach etwa 3 Stunden auftrat und als schwach bräunlich rote Verfärbung dauernd bestehen blieb. Da die Einwirkungen der Strahlen auf das lebende Gewebe in keiner Weise den sonstigen Umwandlungsformen der radioaktiven Energie, der kinetisch-mechanischen, thermischen, chemischen und elektrischen zu entsprechen und parallel zu gehen brauchen, so scheint es mir für jedes zu therapeutischen Zwecken zur Verwendung kommende Präparat durchaus nötig, sich auf diese Weise über die Erythemdosis, die Latenzzeit der einsetzenden Wirkung, den allmählichen Verlauf der Reaktion zu orientieren, um gewisse Anhaltspunkte für die zu erwartende Intensität der Wirkung überhaupt zu bekommen.

Durch weitere Verlängerungen der Expositionszeit kann man nun beliebig die gewebsirritierende, reizende Wirkung in die entzündungserregende und schließlich in die gewerbszerstörende, nekrotisierende überführen. Ich verwandte zu meinen in dieser Richtung angestellten Ver-

suchen Kaninchen, denen ich das Präparat zunächst eine bestimmte Zeitlang auf dem normalen Fell und zwar auf dem Rücken, 6—8 cm von der Schwanzwurzel entfernt, befestigte. Ich wählte diese Stelle aus zweierlei Gründen. Zunächst konnte das Tier das Präparat von hier nicht spontan entfernen, dann war auf diese Weise bei weiblichen Tieren die evt. Einwirkung der Strahlen auf die Ovarien einer Beobachtung am ersten zugänglich. Ich ließ das Präparat 6 Tage hintereinander liegen, tötete das Tier nach Verlauf von 4 Wochen und untersuchte die betreffende Stelle. Haarausfall war nicht zu beobachten. Beim Versuch jedoch, das betreffende Hautstück zur mikroskopischen Untersuchung zu exzidieren, zeigte es sich, daß die Haare nur überaus locker in den Haarbälgen saßen und bei noch längerem Zuwarten wären sie zweifellos ausgefallen, da das Tier dauernd die betreffende Stelle mit der Zunge beleckte. Bei einem zweiten Versuch, bei dem das Tier längere Zeit am Leben gelassen wurde, fand ich die obige Annahme bestätigt. Es hatte sich nach 16 Wochen ein ca. 10-pfennigstückgroßer Haardefekt an der bestrahlten Stelle gebildet. Bevor ich an die mikroskopische Untersuchung der dem getöteten Tier entnommenen Haut heranging, untersuchte ich zur näheren Orientierung mehrere durch normale Kaninchenhaut gelegte Schnitte. Man sieht die dünne Epidermisschicht, die ziemlich nahe aneinanderstehenden Haarbälge, Corium und mehr oder weniger stark entwickeltes subkutanes Gewebe. Die Epidermis besteht aus 2 Schichten zylinderartiger Zellen mit der Hornschicht darüber. Es folgt das derbfaserige, relativ zellarme zu einem dichten Flechtwerk vereinigte Bindegewebe der Lederhaut. Diesem schließt sich das Stratum subcutaneum an, das durch ein Netz lockerer, feiner Bindegewebsbündel gebildet wird, in dessen Maschen große und kleine Fetträubchen liegen. Mehr oder weniger fest ist diese Schicht mit den bindegewebigen Umhüllungen der Muskeln, Knochen etc. verbunden.

Eine der Einwirkung der radioaktiven Strahlen 72 Stunden lang ausgesetzt gewesene Kaninchenhaut wies folgende Veränderungen auf. Das Stück wurde 6 Wochen nach der stattgehabten Bestrahlung exzidiert. Schon bei der makroskopischen Betrachtung des Präparates fällt der Unterschied von der normalen Haut auf. Die bestrahlte Partie ist in einem Umkreis von 4 qcm eigentümlich succulent, wie chronisch entzündlich verdickt. Die Haarschäfte sind überaus leicht aus den Haarbälgen zu entfernen. Bei der mikroskopischen Untersuchung ist eine deutliche Differenz zwischen den einzelnen Schichten der Haut nicht mehr vorhanden. Sie erscheinen dicker, aufgelockert, hyperplastisch. Das Bindegewebe der Lederhaut ist feinfaseriger; die offensichtliche Zellvermehrung beruht jedoch anscheinend nicht allein auf der Vermehrung der fixen Bindegewebszellen, sondern teilweise auch auf einer Einwanderung von zahlreichen Leukozyten und Lymphozyten, so daß streckenweise das Bild der zelligen Infiltration, der beginnenden Entzündung resultiert. Eine Veränderung des Stratum germinativum ist nicht zu erkennen.

Anders gestaltet sich das Bild bei der eingetretenen Nekrose. Makroskopisch stellt die bestrahlte Stelle ein mit einem trockenen Schorf bedecktes Geschwür dar. Es entspricht das dieser Beobachtung zugrunde liegende Bild einer Einwirkung von 4320 mg Stunden Mesothorium auf die vorher rasierte Kaninchenhaut, und einer 5 wöchentlichen Entwicklungsdauer. Der betreffende Epitheldefekt entspricht deutlich der Form des aufgelegten Präparates; die Ränder des Geschwürs sind hart, etwas wallartig, der Grund uneben, derb, borkig. Mikroskopisch sieht man den tief in das Corium hineingehenden Gewebsdefekt, der teilweise von dem aus Leukocyten und Fibrin zusammengesetzten Wundschorf ausgefüllt ist. An der tiefsten Stelle des Ulcus fehlen die Basalzellen gänzlich, während sie am Rand eine deutliche Hypertrophie, bestehend in Vergrößerung der Zellkörper und der Kerne erkennen lassen. Das

angrenzende Bindegewebe ist teilweise oberflächlich kleinzellig infiltriert. Die Umgebung des Ulcus bildet ein deutlich hypertrophischer, in lebhafter Degeneration und Neubildung begriffener Epidermiswall. Sich selbst überlassen nahm die Heilung eines solchen Geschwürs relativ lange Zeit in Anspruch. Ein durch 5760 mg/Stunden Mesothoriumeinwirkung an einem Meerschweinchen erzeugtes Geschwür war nach 12 Wochen noch nicht verheilt, das Tier starb dann an einer anderen Ursache; ich konnte daher Narben von Thoriumulcerationen nicht beobachten. Fraglich ist, ob die gehemmte Regenerationsfähigkeit der dem Ulcus anliegenden Epidermis- und Coriumschichten auf die Anwesenheit gewisser spezifischer Gewebszerfallsprodukte zurückzuführen ist, oder ob sie eine erst später manifest werdende direkte schädliche Nachwirkung der stattgehabten Bestrahlung darstellt.

Die Veränderungen an den quergestreiften Muskeln sind weniger deutlich. Es erweist sich also die normale Haut gegen die Mesothoriumstrahlung als überaus empfindlich. Die jungen wachsenden protoplasmareichen Bildungszellen der Epidermis, die eine intensive reproduktive Fähigkeit besitzen, deren Morphologie und Funktion noch nicht endgültig abgeschlossen sind, sind relativ leicht verwundbar, während das Bindegewebe sich als resistenter den auf sie einwirkenden Strahlen gegenüber zeigt. Die leichte Beeinflußbarkeit der jungen, wenig widerstandsfähigen Zellen, die Regaud (28) abweichend von der weiter unten darzulegenden Ansicht von Bergonié und Triboudeau durch den mehr oder weniger weit ausgebildeten Teilungszustand des Chromatins der Zellkerne zu erklären geneigt ist, tritt auch bei der Untersuchung der von den Strahlen getroffenen Ovarien des Kaninchens zu Tage. Makroskopisch sind die beiden Ovarien des mit 5320 mg/Stunden bestrahlten Tieres kleiner als die Organe von gesunden, etwa gleichaltrigen Kontrolltieren. Eine deutliche Differenz zwischen den Ovarien der beiden

Seiten bestand dagegen nicht. Wegen der geringen Entfernung der Strahlenquelle, die sich auf der linken Seite dicht neben der Wirbelsäule befand, war allerdings ein sicherer Schutz gegen die Einwirkung der Strahlen auf das rechte Ovarium durch Abdeckung mit Bleiblech nicht möglich. Es waren beiderseits noch zahlreiche Primordialfollikel und Ureier vorhanden; dagegen war die Zahl der Graafschen Follikel gegenüber Bildern gesunder Tiere deutlich verringert. Ferner fällt im mikroskopischen Bild der bestrahlten Ovarien eine große Menge ovaler bis runder, scharf begrenzter Gebilde auf, die regellos zwischen das normal aussehende ovarielle Bindegewebe zerstreut sind. Sie lassen keine deutliche Endothelauskleidung erkennen, sind angefüllt mit homogenen, diffus gefärbten Massen, die keine Einzelheiten aufweisen. Ähnliche Bilder werden auch im normalen Ovarium angetroffen, aber in viel geringerer Anzahl; sie stellen vielleicht die Überreste von in Degeneration begriffenen Follikeln dar. Wie oben erwähnt waren die hier beschriebenen Veränderungen nach Applikation von 5320 mg/Stunden Mesothorium nachweisbar. Die Minimaldosis zu bestimmen, die ein Ovarium total atrophisch und sklerotisch werden läßt, ist wegen der zahlreich anzustellenden Versuche und der verschieden langen Beobachtungszeit nicht leicht. Ob es möglich sein wird, die Ovarien von Säugetieren dauernd der Fähigkeit, Graafsche Follikel zu bilden, zu berauben, wird durch weitere Untersuchung und die funktionelle Probe entschieden werden können.

Dieser Umstand, die verschiedene Empfindlichkeit und Angreifbarkeit der verschiedenen Gewebe und Zellen durch die emittierten Strahlen, führt zu der interessantesten und wichtigsten Eigenschaft der radioaktiven Substanzen. Man ist zwar nicht berechtigt, von einer direkt spezifischen Wirkung zu sprechen, da ja schließlich alle Zellen durch die Strahlung zu beeinflussen sind. Es handelt sich vielmehr um eine mehr oder weniger leichte

Beeinflußbarkeit bestimmter Zellen und Zellenkomplexe. Es besteht eine noch nicht näher zu definierende Empfindlichkeit, die bestimmten Zellen zukommt, während sie anderen fehlt. Diese Beobachtungen sind von Bergonié und Triboudeau zu einem Gesetz formuliert worden. Nach Angabe dieser Autoren wächst die Sensibilität der Zelle ganz allgemein im proportionalen Verhältnis mit ihrer Reproduktionsfähigkeit, der Dauer und Lebhaftigkeit der ihr eigenen Kariokinese und der Indifferenz hinsichtlich Morphologie und Funktion. Regaud und Blanc präzisierten diese Anschauung dahingehend, daß sie die ersten Entwicklungsstadien der Zelle als besonders sensibel bezeichneten.

II. Klinischer Teil.

A. Allgemeine Gesichtspunkte der Anwendung der radioaktiven Strahlen zu Heilzwecken.

Dieses Gesetz bedeutet die Basis der Anwendung der Strahlen in der Therapie: Durch die Bestrahlung kann man bei Innehaltung gewisser Vorsichtsmaßregeln eine bestimmte der Einwirkung von außen direkt zugängliche Gewebsaffektion, trotzdem sie diffus in das gesunde Gewebe übergeht, so beeinflussen, daß sie zunächst in ihren einzelnen Bestandteilen abstirbt, um schließlich gänzlich zu verschwinden, ohne daß eine Schädigung der gesunden benachbarten, der Einwirkung der Strahlen ebenfalls in gewissen Grenzen ausgesetzt gewesenen Gewebsschichten sich in der Folgezeit bemerkbar macht.

Weiterhin aber durchdringt der in das Gewebe eindringende Strahl ganze Schichten von gesundem Gewebe, ohne es irgendwie zu beeinflussen, und übt auf die in

der Tiefe liegende, in gesundem oder pathologischem Zustand befindliche junge Zelle den beabsichtigten Einfluß aus.

Die elektive Reaktion, die in einer von der einfachen Hemmung des Wachstums bis zum Absterben zu steigernder Einwirkung auf bestimmte Gewebsarten besteht, die sowohl in normalem Zustand wie in gutartiger oder bösartiger Hyperplasie sich befinden können, läßt die Hoffnung berechtigt erscheinen, daß gerade das strahlenemittierende Mesothorium, das billigste und verbreitetste der radioaktiven Substanzen auf einigen Gebieten der Medizin, speziell in der Gynäkologie neben dem Radium, dessen Anschaffung vor der Hand nur gut situierten Ärzten und über große Geldmittel verfügenden Kliniken möglich ist, die Rolle eines außerordentlich wirksamen Faktors zu spielen berufen sein wird.

Neben dem Hauptziel, der Beseitigung der Affektion, ist das Hauptgewicht auf die Vermeidung von Schädigungen zu legen. Durch die große Toleranz, die die Schleimhaut der Vagina erfahrungsgemäß der Bestrahlung gegenüber aufweist, sowie durch eine entsprechende Filterung wird es möglich gemacht, große Mengen von Strahlen in der Tiefe der Gewebe zur Wirkung kommen zu lassen. Die in biologischer Hinsicht offenkundig bestehenden Parallelen zwischen Röntgenstrahlen und den Strahlen der radioaktiven Elemente lehren uns die bei der Nutzbarmachung der ersteren für die Therapie durch Unwissenheit entstandenen Nackenschläge zu vermeiden, weisen uns aber zugleich die Bahnen der Anwendungsmöglichkeit, helfen uns bei der Indikationsstellung ihrer Verwendung.

Über die Wirkungsfolge der in den verschiedenen Organismusbestandteilen durch die Bestrahlung hervorgerufenen Zustandsveränderungen aus obigen Versuchen bindende Schlüsse zu ziehen, halte ich mich bei den noch nicht genügend zahlreichen Beobachtungen noch nicht für berechtigt. Auch ist es für die Becquerel-Strahlen noch nicht

erwiesen, ob eine einmalige Bestrahlung wirksamer ist wie eine Verabfolgung derselben Strahlenmenge in verschiedenen Sitzungen. Endlich bedürfen wir auf das Dringendste weiterer eingehender Experimente über die biologische Wirkung der verschieden gefilterten Strahlen, sowie über etwaige zur Verwendung zu bringende Maximaldosen, über möglicherweise nach den Versuchen Hertwigs zu erwartende Entwicklungsschädigungen der Fortpflanzungsprodukte bestrahlter Individuen.

Bei der auf obigen Erwägungen basierten Anwendung des Mesothoriums in der Klinik waren die folgenden Gesichtspunkte maßgebend.

1. Bei welchen Fällen erscheint die Anwendung der Mesothorium- resp. Radiumstrahlung indiziert?
2. Wie hat die Applikation des Präparates in dem einzelnen Fall zu erfolgen?
3. Was für Heilerfolge sind erzielt?

Die erste Frage ist die am schwersten zu beantwortende. Eine strenge Abgrenzung war im Anfang noch nicht möglich; doch wurde bei dem Aussuchen der Fälle ähnlich wie bei der Anwendung der Röntgentherapie vorgegangen. Eine weitere Präzisierung dieses Punktes ist den kommenden systematischen Untersuchungen und der klinischen Beobachtung vorenthalten. Eine möglichst exakte Indikationsstellung ist für jeden einzelnen Fall durchaus geboten.

Die zweite Fragestellung schließt die Technik der Anwendung des Präparates und die Art der Applikation je nach der beabsichtigten Einwirkungsstelle ein. In Anbetracht der anatomischen Verhältnisse, des Sitzes der Krankheit, resp. der Lage der zu beeinflussenden Organe ist das in Röhrchenform von der Industrie in den Handel gebrachte Präparat für den Gynäkologen das gewiesene Instrument. Die weitere Verwendung hängt mit der Art der vorliegen-

den pathologischen Veränderung eng zusammen. Der für die Therapie mit Radium von Heuß ausgesprochene Satz, daß nur solche Affektionen der Behandlung unterworfen werden sollen, denen gegenüber sich die bisherigen therapeutischen Maßnahmen als unzureichend herausgestellt haben, gilt vor der Hand auch für die Verwendung des Mesothoriums in der Frauenheilkunde.

Bevor also die Prinzipien der Anwendungsweise erörtert werden können, muß die Frage beantwortet werden: welche Erkrankungen sind der Bestrahlung mit Mesothoriumstrahlen zu unterwerfen?

Um über die biologische Wirkung der einzelnen vom Mesothorium ausgehenden Strahlenarten, über die Art des Zustandekommens der ganz bestimmten Gewebsveränderungen streng wissenschaftliche Erklärungen und Grundsätze aufzustellen, bedarf es noch angestrengter Experimentalarbeiten. Vor allem wissen wir noch so gut wie nichts über die Intensität, die Ausdehnung und die Verteilung der Wirkung im lebenden Gewebe, die Tiefenwirkung der verschiedenen Strahlengattungen. Weder während der Dauer der Bestrahlung noch bis zum Auftreten von sekundären Veränderungen gibt sich die Wirkung der Strahlen auf die Zellen, deren Effekt wir histologisch wohl sehen, über dessen Zustandekommen wir aber vorläufig nur Vermutungen äußern können, durch sichere subjektive oder objektive Symptome kund. Auch über die Natur der Reaktion des pathologischen Gewebes auf die Bestrahlung sind wir heute noch nicht durch exakte wissenschaftliche Begründungen aufgeklärt. Nach allem, was wir bisher wissen, ist anzunehmen, daß der Einfluß der Strahlen auf das normale und pathologische Gewebe nicht der gleiche ist. Für die niederen Organismen und die auf gleicher Stufe mit ihnen stehenden selbständigen Zellen des höher organisierten Lebewesens, zu diesen letzteren sind unter dem Gesichtspunkt auch die parasitär wuchernden Zellen der malignen Neubildung zu rechnen, stellt die radioaktive

Strahlung ganz allgemein gesagt ein äußerst wirksames, entwicklungshemmendes und lebenzerstörendes Element dar. Diese schnell wuchernden Zellen mit lebhaftem Stoffwechsel, die schon an und für sich kurzlebig sind und leicht zu Zerfall neigen, sind um vieles leichter zu beeinflussen, als das normale lebenskräftige Gewebe. Inwieweit es sich bei den malignen Neubildungen z. B. beim Carcinom etwa um eine wirklich ätiologische Beeinflußung d. h. um die direkte Abtötung etwa supponierter, noch nicht näher bekannter Erreger handelt, wie es auch Veit anzunehmen geneigt ist, muß erst die weitere speziell auf diese Frage gerichtete Forschung lehren. Vor der Hand genügt es, den Effekt zu sehen und ihn möglichst ausgiebig zu gestalten. So kommt es, daß bestimmte Zellwucherungen spezifisch durch die radioaktive Strahlung beeinflußt zu werden scheinen, indem sie ohne entzündliche Erscheinungen und ohne makroskopisch sichtbare Nekrose zur Rückbildung gebracht werden, während das angrenzende normale Gewebe keinerlei Veränderungen aufweist. Diese „elektive“ oder spezifische Wirkung ist nach Heuß als eine insensible Umwandlung des pathologischen Gewebes in ein normales aufzufassen, ein Vorgang bei dem ein nicht näher spezifiziertes, indifferentes, gewissermaßen embryonales Gewebe als Übergangsglied in Erscheinung tritt. Es ist daher die Anwendung des Mesothoriums vor allem bei den malignen Neubildungen der weiblichen Genitalien indiziert: die nicht mehr zu operierenden Carcinome eventl. Sarkome des Uterus und sonstige ihrer Natur oder ihrem Sitz nach als ernst anzusehende Affektionen, die mit anderen therapeutischen Mitteln nicht oder schwer und unsicher zu beeinflussenden Läsionen, wie Carcinom der Vagina, Lupus der Vulva und Vagina, Carcinom der Urethra etc., diese Kategorie von Krankheiten stellen die Domäne der Strahlentherapie dar; sie bedeuten den eigentlichen Anwendungsbereich des Mesothoriums. Hier muß es sich entscheiden, ob die neuen Strahlen eine wirkliche

und dauernde Bereicherung unseres therapeutischen Arsenals ausmachen, ob sie die uns bisher zur Verfügung stehenden Palliativmittel gegen den Krebs nur um eins bereichern, oder aber ein, oder besser gesagt, das Heilmittel gegen den Krebs darstellen werden.

B. Spezielle radioaktive Therapie.

1. Geschichtliches.

Bevor ich über die unter diesem Gesichtspunkt bei der Anwendung des Mesothoriums in der Universitäts-Frauenklinik bei den verschiedenen Affektionen der weiblichen Genitalien gemachten Erfahrungen berichte, will ich kurz über die bisherige Entwicklung und den derzeitigen Stand der radioaktiven Therapie in der Gynäkologie und über die erste Verwendung des Mesothoriums in der Medizin berichten.

Die erste Mitteilung über radiotherapeutische Beeinflussung von Frauenleiden, und zwar über Behandlung des Krebses der Gebärmutter, stammt von Abbe (29) aus dem Jahre 1905. Aus dem folgenden Jahre datieren weitere Versuche, die von den französischen Autoren Oudin und Verchère (30) bei der Behandlung von gynäkologischen Leiden gemacht wurden. Hier war es vor allem der hämostyptische Einfluß des Radiums, der seine Einführung in die Gynäkologie als erfolgversprechend erscheinen ließ.

Im ganzen waren die Resultate dieser Forscher nicht sehr ermutigend. Unbeabsichtigte Nebenwirkungen ließen einen schönen Erfolg ausbleiben. Von Dominici (31), (32) wurden weiterhin die weichen, oberflächliche Gewebsschädigungen hervorrufenden Strahlen ausgeschaltet, und nur harte, von diesem Forscher als ultrapenetrierende bezeichnete Strahlen zur Verwendung gebracht.

Chéron (33) war der erste, der diese Strahlengattung zur Beeinflussung gynäkologischer Leiden verwandte.

Wickham, Degrais (34), Jacobs, Fabre (35), Petit, Mangiagalli (36) haben dann bessere therapeutische Erfolge zu verzeichnen; bemerkenswert ist, daß von diesen Autoren nur ein bestimmter Prozentsatz der zur Beobachtung kommenden einschlägigen Fälle als für die Behandlung mit radioaktiven Stoffen geeignet bezeichnet wird. Im allgemeinen betrachten sie nur besonders geartete, leichtere Fälle als für die Strahlentherapie verwendbar. Patientinnen unter 35 Jahren, stark anämische Frauen, mittelgroße und große Uterusmyome werden nach wie vor dem Messer des Chirurgen zugewiesen.

Die Beeinflussung von gesundem und krankem Körpergewebe durch Mesothoriumbestrahlung wurde zuerst von Bickel und Minami studiert. Diese Autoren untersuchten die biologische Wirkung des Mesothoriums auf Carcinom-, Sarkom- und Lebergewebe außerhalb des lebenden Organismus unter Ausschluß der Emanation und der α-Strahlung; sie fanden, daß eine Beeinflussung der autolytischen Fermente nicht stattfindet (37).

In einer weiteren Versuchsreihe stellte Minami fest, daß die β- und γ-Strahlung des Mesothoriums auf Verdauungsfermente höchstens einen geringfügigen und wahrscheinlich öfter nur vorübergehenden Einfluß, der bald als Aktivierung, bald als Hemmung der Fermentwirkung in Erscheinung trete, auszuüben vermöge (38).

Baumm glaubt aus von ihm angestellten Versuchen schließen zu müssen, daß die Mesothoriumpräparate an therapeutischer Verwendbarkeit den Radiumpräparaten kaum nachstehen (39).

Friedländer (40), Arendt (41), Seelig, die sich außerhalb Frankreichs der neuen Behandlungsmethode zuwandten, hatten zwar über bestimmte Erfolge zu berichten, jedoch wurden bei der nur erst in den ersten Anfängen sich bewegenden Technik, bei der unsicheren, noch wenig zielbewußten Handhabung der neuen physikalischen Heilmethode nur ganz vereinzelte Fälle wie zu-

fällig günstig beeinflußt, und die ganze Methode schien mehr und mehr nur zur Anwendung kommen zu dürfen von dem Gesichtspunkt aus, ut aliquid fieri videatur.

Ja die Behandlung von Frauenleiden mit radioaktiver Materie kam schließlich soweit in Mißkredit, daß sie im Jahre 1912 in einer Sitzung der Berliner Medizinischen Gesellschaft in einer sich an Vorträge von Pinkuss und Sticker (42) anschließenden Diskussion eine völlige endgültig erscheinende Ablehnung erfuhr. Man wagte nicht nur nicht von einem heilenden Einfluß der Strahlung auf das Carcinom zu sprechen, sondern bezeichnete direkt die Anwendung der Methode, besonders bei frischen Fällen, als eine Zeitverschwendung. Das durch die Bestrahlung der tödliche Ausgang nicht hinauszuschieben war, wurde als selbstverständlich angesehen.

Ähnlich lautende Äußerungen, die gleichfalls, und zwar mit vollem Recht mit dem Worte Heilung noch nicht operieren, finden sich bei Rubens-Duval (43), Segond, Ricard. Der hohe Preis des neuen Materials sowie eine allzu große Skepsis bei der Verwendung in der Therapie, und nicht zum mindesten Mißerfolge aus Unkenntnis bezüglich der Technik und Dauer der Applikation mögen die bisherige, relativ langsam fortgeschrittene Entwicklung der Radiotherapie in der Gynäkologie erklären.

Aus der neuesten Zeit dagegen liegen schon zahlreiche einschlägige Arbeiten vor, die über bessere mit größerer Sicherheit zu erreichende Erfolge zu berichten wissen. Um wieviel ermutigender und zuversichtsvoller klingen die unter Aufbietung aller Mittel vorgenommenen Forschungen und die dabei erzielten Resultate der letzten Tage.

So berichtet Meidner (44) über eine weitgehende Beeinflussung eines Portiocarcinoms durch Mesothoriumbestrahlung. Durch eine Applikation von ca. 1260 mg/Stunden Mesothoriumstrahlung, wobei durch 0,2 mm dickes Aluminium sowie Kautschukmembran und Gaze gefiltert wurde, so daß neben den harten Strahlen auch der

größte Teil der β-Strahlung zur Wirkung kam, gelang es ihm, nicht nur die Blutungen und Jauchung vollkommen zu stillen, sondern auch das kraterförmige Ulcus zur Vernarbung zu bringen. Die auffällige Besserung dieses Falles gegenüber Mißerfolgen in früherer Zeit erklärt Meidner durch die Annahme einer leichteren Angreifbarkeit der Zellen der älteren Frau gegenüber denen der im jugendlichen Alter stehenden. Über Erfahrungen, die bei der Radiumbehandlung myomatöser und klimakterischer Blutungen gemacht wurden, berichtet E. Essen-Möller. Der klinische Erfolg war bei 8 Fällen überaus gut; die Blutungen schwanden oder wurden normal, die Myome nahmen auffallend schnell an Volumen ab. (45)

H. Chéron und H. Rubens-Duval berichten über die Heilung eines inoperablen Cervixcarcinoms durch die Bestrahlung mit ultrapenetranten Radiumstrahlen. Die Patientin, die 15 Monate nach der erfolgten Bestrahlung an einer intercurrenten Krankheit starb, wies nirgends im Körper carcinomatöse Veränderungen auf. (46)

Für die Verwendung von Radium nach der Operation als Prophylaktikum gegen Recidive tritt Fiuzi ein. Während dieser Autor ferner rasch wachsende Epitheliome von der Behandlung gänzlich ausgeschlossen wissen will, verspricht er sich bei inoperablen Fällen von rasch wachsenden Sarkomen und Carcinomen, sowie langsam wachsenden Epitheliomen weitgehende Linderung der Beschwerden oder sogar Heilung. (47)

Das vollständige Verschwinden eines Portiocarcinoms unter dem Einfluß von Radiumbestrahlung beobachtet zu haben, behauptet Littauer. An dem durch die Totalexstirpation gewonnenen Präparat waren an keiner Stelle mehr krebsige Wucherungen zu finden. (48)

P. Petit-Dutaillis empfiehlt ebenfalls die prophylaktische vaginale Bestrahlung nach Totalexstirpation. Zwecks Vermeidung von nach der Bestrahlung beobachteten Reizerscheinungen am Peritonaeum rät er, kleine Dosen zu

verwenden und will zum Schutz des Peritonaeums das Corpus uteri in der Bauchhöhle zurückgelassen wissen. Ferner beobachtete er eine außerordentlich günstige Beeinflussung der Schmerzen durch die Bestrahlung. (49)

Pinkuss beschäftigte sich eingehend mit der Mesothoriumtherapie bei Carcinomkranken; er kommt zu dem Resultat, daß die lokale Bestrahlung mit Mesothorium der Radiumbestrahlung sicherlich gleichwertig, der Röntgenbehandlung in gewissen Fällen überlegen sei, und berichtet über durch Mesothoriumbestrahlung geheilte Carcinomfälle. (50)

Jeanne und Née machen den Versuch, die Indikationen für Radikaloperation und Radiumtherapie möglichst scharf umgrenzt festzulegen. (51)

Zu den besten Hoffnungen berechtigen die von Döderlein (52) und Seuffert (53) mitgeteilten, an der Münchener Klinik erreichten Resultate. Hier wurden die von Mesothorium emittierten Strahlen teils allein, teils mit Röntgenstrahlen kombiniert zur Anwendung gebracht. Durch die Bestrahlung wurde ein inoperabler Fall derart beeinflußt, daß die Radikaloperation ausgeführt werden konnte. 5 weitere weit fortgeschrittene Fälle von Portio- und Cervixcarcinomen erfuhren durch Einwirkung der Strahlen ganz überraschend günstige Wandlungen, sowohl in subjektiver Hinsicht wie auch im objektiven Befund. Ob die Strahlentherapie bei noch erheblich intensiver zu gestaltender Applikation auch bei ganz desolaten Fällen sowie bei Carcinomrezidiven noch Erfolge zeitigen wird, läßt Döderlein dahingestellt. Wie die unbestreitbaren Erfolge zu einer zielbewußten Fortsetzung des Kampfes gegen den Krebs auffordern, so lehren die Mißerfolge die gezeitigten Resultate mit Vorsicht zu beurteilen und die Grenze des noch Möglichen nicht allzu optimistisch zu ziehen.

Vor einer ungerechtfertigten, verfrühten Überbewertung der durch die Bestrahlung hervorgerufenen Verände-

rungen maligner Tumoren, speziell des Carcinoms im Sinne einer Heilung, sowie vor leichtfertiger Anwendung großer ungefilterter Strahlenmengen warnt Bumm. (54) Die bei 12 einschlägigen Fällen an der Berliner Klinik mit dem Mesothorium und Röntgenverfahren gemachten Erfahrungen klingen jedoch ganz unverhofft günstig.

Den wesentlichen Fortschritt, den die Methode Chérons gegenüber der früheren Anwendungsweise der radioaktiven Substanzen darstellte, die Anwendung von Filtern, benutzten neuerdings vor allem Krönig und Gauss (55) und bauten ihn in einer bisher ungeahnten Weise weiter aus. Während die französischen Autoren bei Myomen, die mehr als um drei querfingerbreit die Symphyse überragten, eine Kombination der Radiumtherapie mit der Chirurgie für durchaus geboten hielten, können Krönig und Gauß diese Grenze jetzt nicht mehr als zu Recht bestehend anerkennen. Sie übertrugen die von ihnen bei der Röntgentiefentherapie gemachten Erfahrungen auf die Radiotherapie und hoffen die für jene aufgestellten Grundsätze und Richtlinien auch für die neue Therapie anwendbar finden zu können. Die Prinzipien dieser von der Freiburger Schule aufgestellten Radiotherapie sind die folgenden: Ausschließliche Anwendung starker Bleifilter zwecks alleiniger Ausnutzung der durch diese Filter isolierten γ-Strahlen. Möglichst große Strahlendosen zwecks intensiver Strahleneinwirkung. Anwendung der von Wickham und Degrais inaugurierten Kreuzfeuermethode zwecks Vermeidung von Hautschädigungen und Einwirkung möglichst großer Strahlendosen auf bestimmte, circumscripte, tiefliegende Punkte. Die mittelst dieses Verfahrens unter Kombination mit der Röntgenbestrahlung von den Freiburger Autoren gemachten Erfahrungen verlauten überaus vielversprechend. So sind von 21 wegen Carcinom operierten Frauen, die zur Verhütung des Rezidivs nach der neuen Methode bestrahlt wurden, 14 länger als 1 Jahr rezidivfrei und zwar ein Fall über 5 Jahre, 2 Fälle über 4 Jahre, 7 Fälle über $1\frac{1}{2}$ Jahre.

Günstige Erfahrungen bei der Behandlung von Collum- und Corpuscarcinom sowie bei dem als Ulcus rodens auftretenden Carcinom der Vulva mit Mesothoriumbestrahlung konnte in neuester Zeit P. Krömer (56) erheben.

H. Voigts (57) verwandte Mesothorium zur Behandlung von klimakterischen Blutungen und Menorrhagien, von Adnexentzündung und Myom, und hält für viele Fälle eine Kombination der Mesothorium- und Röntgenbestrahlung für nützlich, für manche sieht er erstere als die der letzteren direkt überlegene Behandlungsmethode an.

Wanner (58) brachte ein Cylinderzellencarcinom des Septum rectovaginale durch Applikation von 9750 mg/Stunden Mesothorium zur Schrumpfung.

Pinkuss (59) sieht den Erfolg der Mesothoriumbestrahlung auf Carcinom als von dem Grade der Bösartigkeit der Geschwulst direkt abhängend an.

Wertheim benutzte einen Radiumträger von 18 mg Radium und erreichte durch $83^1/_3$ ständige Bestrahlung eines hühnereigroßen, blumenkohlähnlichen Carcinoms der Portio vaginalis bei bestehender Infiltration im rechten Parametrium ähnliche Erfolge, wie sie in Deutschland durch große Mesothoriummengen erzielt wurden. (60)

2. Eigene Resultate.

In der Kgl. Universitäts-Frauenklinik Halle kommt das Mesothorium seit $5^1/_2$ Monaten auch zu therapeutischen Zwecken in Anwendung. Wenn ich im Folgenden über die Ergebnisse der Mesothoriumbehandlung der Uteruscarcinome berichte, so bin ich mir vollkommen bewußt, daß es im wesentlichen nur registrierend und sichtend geschehen kann. Eine definitive Beurteilung der Fälle ist natürlich bei der Kürze des verflossenen Zeitraums noch nicht möglich.

a) Methodik.

Es kamen im ganzen 10 Fälle inklusive der Rezidive in Behandlung.

Was die allgemeinen bei der Behandlung stets befolgten Gesichtspunkte betrifft, so sei bemerkt, daß das Präparat stets möglichst nahe an das carcinomatöse Gewebe herangebracht wurde, d. h. also z. B. bei einem bestehenden Krater möglichst hoch in diesen hinauf gelegt wurde. Lag das carcinomatöse Gewebe offen zutage, so wurde die Silberkapsel in einen Bausch steriler Vioformgaze oder Watte gewickelt und als Tampon appliziert. Bestand über dem Carcinomknoten eine intakte Schleimhautschicht, so wurde zwecks Vermeidung der Bildung von oberflächlichen Nekrosen unter Verwendung von 1—2 mm dicken Bleifiltern gearbeitet. Letztere Methode kam auch dann stets zur Verwendung, wenn sich unter dem Einfluß der Gesamtstrahlenmenge das Carcinom mit einer oberflächlichen bindegeweblichen Narbenschicht überzogen hatte, was durch Palpation und Probeexcision festgestellt wurde. Ganz allgemein war es das Bestreben, die Strahlenmenge möglichst hoch zu wählen. Daß vor jeder Einlegung möglichst aseptische Verhältnisse hergestellt wurden mittelst Ausspülung der Vagina und des Carcinomtrichters mit essigsaurer Tonerde, Borsäure und Sublimatlösung, geschah, um die Sekretstauung möglichst zu vermeiden und etwa nekrotisch gewordene Partien zu entfernen. Auch wurde die Einzelapplikation im Durchschnitt nicht über 720 mg/Stunden ausgedehnt, womit nicht gesagt werden soll, daß bei einer zur Verfügung stehenden größeren Mesothoriummenge die Applikation größerer Dosen auf einmal verworfen werden soll; es geschah die Herausnahme und Säuberung des Präparates und des krankhaften Gebiets lediglich zwecks Erzielung möglichster Sauberkeit und in der Absicht, die Resorption von gestauten Zellzerfallsprodukten zu vermeiden. Nach der erfolgten Reinigung wurde das Präparat stets sofort wieder von neuem eingelegt. Ein weiterer Vorteil des häufigeren Wechsels liegt darin, daß dadurch die Möglichkeit gegeben wird, den strahlenden Körper mit allen möglichen Teilen der malignen Wuche-

rung in ausgiebige, nahe Berührung zu bringen. Ich gehe nun mehr zu der kurzen Erörterung der auf diese Weise erreichten Beeinflussung einiger einschlägiger Fälle an der Hand der Krankengeschichten über.

b) Krankheitsfälle.

Die beiden ersten Beobachtungen betrafen 2 im vorhinein als absolut desolat erscheinende Fälle.

Fall I.

Inoperables Portiocarcinom; ungebessert.

Frau K. K . . . Es handelt sich um eine 69 Jahre alte Pat., die 5 Entbindungen durchgemacht hat und sich seit 20 Jahren in der Menopause befindet. Sie gibt an, seit ca. 5 Jahren an heftigen, nicht bestimmt zu lokalisierenden Kreuzschmerzen zu leiden und hat seit August 1912 andauernde, in unbestimmten Zwischenräumen verstärkt auftretende Blutungen. Seit Januar d. Js. besteht blutig-eitriger, übelriechender Ausfluß. Seit ca. 4 Wochen bestehen Beschwerden beim Wasserlassen, derart, daß Pat. stark pressen und drängen muß, um den Urin zu entleeren, dabei häufig erhebliche, stechende Schmerzen in der Blasengegend. Die Untersuchung der Genitalien ergab Folgendes: Großes, an der Oberfläche zerfallenes Carcinom der Portio cervicalis. Die Cervix stellt einen für den Zeigefinger passierbaren, etwa zweifingergliedlangen Krater dar, der nach dem Fundus zu in festen harten Massen endet. Das Carcinom geht hinten diffus in die Vagina über; rechts vom Uterus ist im Ligamentum latum eine deutliche Härte zu fühlen, links ist der Uterus diffus und unbeweglich mit der Beckenwand verwachsen. Eine sichere Beteiligung der Blase war nicht festzustellen.

Mikrosk. Diagnose: Plattenzellencarcinom der Portio vag. et Cervic. uteri.

Ausgehend von dem Gedanken, durch mechanische Maßnahmen möglichst viel von dem gänzlich inoperablen

Tumor zu entfernen, wurde zunächst die Thermokauterisation vorgenommen und die Pat. danach der Behandlung mit Mesotherium unterworfen. Es wurden 5040 mg/Stunden an 14 aufeinanderfolgenden Tagen appliziert bei einer täglichen Einwirkung von 2—5 Stunden. Es war dabei die Kapsel ohne Verwendung von Metallfiltern in Gaze gehüllt; sie wurde möglichst hoch in den Carcinomkrater hinaufgeschoben und in dieser Lage durch leichte Scheidentamponade festgehalten. Klinisch ließ sich bei der Pat. zwar eine oberflächliche Reinigung des Kraters, aber weder eine Beeinflussung des Tumors, noch eine Besserung des Allgemeinsbefindens konstatieren. Die Pat. wurde zusehends cachektisch, um 16 Tage nach Eintritt in die Behandlung unter urämischen Erscheinungen zugrunde zu gehen. Die Sektion ergab als anatomische Grundlage für den verhältnismäßig schnell eingetretenen tödlichen Ausgang eine Totalstriktur des linken Ureters und eine fast völlige Kompression des rechten Ureters mit beiderseitiger Dilatation derselben oberhalb der in callöse Carcinommassen eingebetteten Stellen bis auf Kleinfingerstärke. Die regionären Lymphdrüsen waren weitgehend, teils carcinomatös infiltriert, hart, teils schon jauchig zerfallen. Wenn somit auch durch die Operation der Frau nicht mehr genutzt werden konnte, so ist andererseits auch durch die Bestrahlung eine günstige Beeinflussung des Falles nicht eingetreten. Gewiß sind die applizierten Strahlenmengen nur klein, da wir uns im Anfang nur mit größter Vorsicht zu arbeiten für verpflichtet hielten. Es muß daher unentschieden bleiben, ob durch Applikation größerer Dosen noch eine Hemmung des Wachstums des Tumors möglich gewesen wäre. Daß durch die Bestrahlung eine Beeinflussung des Carcinoms im Sinne der Degeneration und des Zerfalls der Carcinomzellen erreicht wurde, beweist die bei der Sektion gemachte Probeexcision aus der Wand des glattwandig gewordenen Kraters, dessen Oberfläche mit gelblich wäßrigem, nicht mehr übelriechenden Sekret bedeckt war. Es

wurden also die verabfolgten Strahlenmengen nicht so klein gewählt, daß durch sie lediglich ein Anreiz zum schnelleren Wachstum des Tumors abgegeben worden wäre. Denn schon durch noch kleinere Dosen vermochte Meidner einen deutlichen andauernden Erfolg im Sinne einer Besserung zu erzielen. Da aber in der Tiefe der Cervixwand noch frisches, lebensfähiges Carcinomgewebe gefunden wurde, so war an diesen Stellen sicherlich die Strahleneinwirkung noch zu gering gewesen, oder aber es hatte dem Carcinom eine besonders hochgradige Virulenz innegewohnt. Andererseits kann aber nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß der durch die maligne Wucherung schon weitgehend geschwächte Organismus der plötzlich bei dem Zerfall und der nachfolgenden Resorption der Carcinomzelle eintretenden Überschwemmung der Körpersäfte mit toxischen Eiweißabbauprodukten nicht mehr gewachsen war, und eine noch größere Menge derartiger Carcinomgiftstoffe unschädlich zu machen, sich erst recht nicht befähigt gezeigt haben würde. Was endlich die während der klinischen Beobachtungszeit aufgetretenen Temperatursteigerungen dieses Krankheitsfalles im Anschluß an die Thoriumeinlegung betrifft, die dreimal 38° um einige Zehntelgrad überschritten, so halte ich mich sie durch direkte Einwirkung der Strahlen zu erklären, nicht ohne weiteres für berechtigt. Näher liegt es wohl, die Ursache des Fiebers in der bei Ulceration des Carcinoms reichlich gegebenen Infektionsmöglichkeit mit einem der zahlreichen anwesenden Mikroorganismen zu suchen. Ich würde erst bei sicherem Ausschluß jeder anderen Infektionsquelle, die auch in einer zufällig bestehenden Cystitis, einer Angina, einer Bronchitis etc. bestehen kann, die Steigerung der Temperatur mit der Einwirkung der Strahlen auf das Gewebe und die im Anschluß daran in diesem stattfindenden Veränderungen in ursächlichen Zusammenhang zu bringen geneigt sein.

Fall II.

Großes Carcinomrecidiv im Beckenbindegewebe; unbeeinflußt.

Frau L. F . . . 33 Jahre alt. Es lag dieser Fall für die Verwendung der Strahlentherapie noch ungünstiger. Es war bei der Pat. im Dezember vorigen Jahres die abdominale Totalexstirpation ausgeführt worden wegen Carcinoma cervicis. Seit 5 Wochen bestanden heftige drückende Unterleibsschmerzen; die Schmerzen strahlten in die linke Gesäßseite und von dort bis ins Knie aus. Die Pat. fühlt sich sehr matt, völlige Appetitlosigkeit.

Objektiver Befund: Die Scheide ist nur zweifingergliedlang, verjüngt sich nach oben trichterförmig. Links schließt sich an die oberflächlich glatte Trichterwand ein harter, bei kombinierter Untersuchung etwa apfelgroß erscheinender, fest mit der Beckenwand verwachsener Tumor an, der auf Druck schmerzhaft ist; rechts eine derbe, harte Infiltration, aber weniger ausgedehnt und weniger deutlich abgrenzbar wie links. Auf dem Beckeneingang sind links mehrere taubeneigroße, bewegliche Knollen zu fühlen. Diagnose: Carcinomrecidiv mit weitgehender Metastasenbildung in den Lymphdrüsen. Vom 25. 3. bis 7. 4. zehn Thoriumeinlegungen mit 1500 mg/Stunden. Es wird bei der von vornherein ausschließlich beabsichtigten Tiefenwirkung unter Anwendung einer 2 mm starken Bleikapsel gearbeitet. Am 4. 4. trat heftiges Erbrechen ein; da Pat. schon vor Eintritt in die Klinik zeitweise erbrochen hatte, ist es wahrscheinlicher, den Grund des Erbrechens in einer Metastase im Magen oder Gehirn zu suchen als es mit der Strahlenwirkung in Verbindung zu bringen. Es tritt zunehmender Verfall der Kräfte ein. Wenn auch der Zustand der Pat. von Anfang an verzweiflungsvoll war, so mußte doch der Fall als geeignet erscheinen, die eventuelle günstige Beeinflußbarkeit auch der Krebsmetastasen zu studieren, die bisher noch von keiner Seite beobach-

tet wurde; allerdings stehen sichere anatomisch-mikroskopische Untersuchungen noch aus. Leider mußte die Pat. auf ihr Drängen hin am 13. 4. aus der Behandlung entlassen werden. Eine Besserung resp. Beeinflussung des Palpationsbefundes war bei ihr nicht festzustellen; der Exitus letalis trat bereits am 15. 4. ein; leider konnte die Sektion aus äußeren Gründen nicht ausgeführt werden.

Fall III.

Inoperables Portiocarcinom. Wesentliche subjektive und objektive Besserung.

Frau E B . . . Aufnahme 26. IV. Die 68jährige Pat. befindet sich seit 24 Jahren in der Menopause. Im Herbst 1912 beobachtete sie einen mehrere Tage andauernden Blutabgang aus den Genitalien. Seitdem hat sie fast dauernd Abgang von dünnflüssigen, jauchigen, zeitweise rostbraun gefärbten Massen. In letzter Zeit leidet sie an heftigen Rückenschmerzen, die im Anfang nicht näher zu lokalisieren waren, sich allmählich zu einem dauernden Druck auf den Mastdarm ausbildeten. Das Druckgefühl steigerte sich beim Stuhlgang zu stechenden Schmerzen in der Mastdarmgegend.

Objektiver Befund: Die Portio ist vollständig zerfallen, an ihrer Stelle besteht eine große, kraterförmige Höhle. Starke Jauchung und Blutung der ulcerierten Trichterwand. Die Ulceration geht auf den hinteren Teil der Scheide über. Weitgehende Infiltration des Beckenbindegewebes links bis an die knöcherne Beckenwand; rechts bestehet eine weniger ausgiebige, vom Rektum jedoch deutlich zu fühlende Härte im Ligamentum latum. Mikroskopische Diagnose: Alveoläres Plattenzellencarcinom der Portio vaginalis und der Cervix uteri.

Wegen der Unbeweglichkeit des Uterus wird von einer Operation Abstand genommen, und der Fall mit Meso-

thoriumbestrahlung behandelt. Zwecks möglichst rationeller Bestrahlung werden die prominenten Wucherungen mit der Curette abgetragen, was bei der Weichheit des Gewebes ohne Mühe gelingt. Applikation von 7740 mg/Stunden Mesothorium innerhalb von 14 Tagen ohne Filterung. Die einzelne Sitzung beträgt nicht über 24 Stunden. Im Verlaufe der 14 Tage hat sich der Krater weitgehend verkleinert, die Sekretion ist deutlich geringer, weniger übelriechend. Die Infiltrationen des Beckenbindegewebes sind unverändert bestehen geblieben. Es wird ein etwa 1 cm starkes, keilförmiges Gewebsstück an einer etwas prominenten Stelle der Wand des narbig zusammengeschrumpften Geschwürs entnommen. Mikroskopisch können an keiner Stelle mehr normale Carcinomzellen gefunden werden. Bei der Probeexcision fiel die große Derbheit und Härte des Gewebes auf. Erst nachdem in den oberflächlichen Schichten kein Carcinom mehr nachweisbar war, kamen allmählich stärker werdende Filter zur Verwendung. Es wurde mit Bleifiltern bestrahlt, um das neu gebildete Bindegewebe vor der Einwirkung der oberflächlich wirkenden weichen Strahlen zu schützen, und um die tieferen Schichten der carcinomatösen Wucherung, vor allem die an das Gesunde grenzenden Stellen schädigend zu beeinflussen und am unbeschränkten Weiterwuchern, wie es die Eigentümlichkeit der malignen Neubildung ist, zu verhindern. Es wurden auf diese Weise in 10 Tagen noch 7200 mg/Stunden appliziert, so daß die Frau im ganzen 14940 mg/Stunden erhielt. 7 Tage nach der letzten Einlegung wurde folgender Befund erhoben: An Stelle des ursprünglichen tiefen Kraters befindet sich eine enge, für die Fingerkuppe eben passierbare, quergestellte Spalte, die von einem harten, narbigen, wallförmig gestalteten Gewebe umgeben wird. Die Infiltration links besteht noch, ist aber deutlich kleiner geworden, fühlt sich härter und unnachgiebiger an wie vor der Behandlung, macht durchaus den Eindruck der Schrumpfung. Auch rechts ist die Härte des

Ligamentum latum noch deutlich palpabel, der Uterus ist fest an der Beckenwand fixiert. An eine Operation ist wegen der Unbeweglichkeit des Uterus noch nicht zu denken. Das Allgemeinbefinden der Patientin hat sich wesentlich gebessert. Die Frau sieht blühend aus, hat Appetit, verspürt keinerlei Schmerzen mehr; sie wird auf ihren Wunsch trotz ärztlichen Rates aus der Behandlung entlassen, mit der dringenden Ermahnung, in 14 Tagen sich wieder vorzustellen. Bei der am 24. 6. erfolgten Nachuntersuchung erwiesen sich die Infiltrationen des Beckenbindegewebes als stark geschrumpft, narbig. Die Port. vag. ist oberflächlich glatt, hart, der Muttermund bildet eine quer verlaufende, seichte Spalte. Kein Ausfluß. Subjekt. Befinden der Patientin durchaus wohl. Sie verrichtet ihre häusliche Arbeit wie vor Einsetzen der Krankheit.

Fall IV.

Carcinoma portion. uteri non operabile. Wesentliche Besserung, wenn nicht Heilung.

Frau A. Gr. . . ., 46 Jahre alt. Die Frau klagt seit 2 Monaten über unregelmäßige Blutungen, hat anfallsweise auftretende, stechende Schmerzen im Unterleib, leidet an reichlichem, übelriechenden Ausfluß. In der letzten Zeit will sie erheblich an Gewicht verloren haben. Die Appetenz ist schlecht, sie fühlt sich schwach und hinfällig. Untersuchungsbefund: Grazil gebaute Frau in ziemlich gutem Ernährungszustande. Portio cervicalis stellt einen gut apfelgroßen, harten, an der Oberfläche höckrigen und zerklüfteten Tumor dar. Der äußere Muttermund, dessen Ränder wallförmig aufgeworfen und hart sind, bildet den Eingang zu einem weit in das Corpus uteri hinaufreichenden, sich allmählich verjüngenden Krater. Die einzelnen Prominenzen der höckrigen Oberfläche geben dem Druck des palpierenden Fingers nach und zerfallen leicht unter

Blutung in einzelne Bröckel. Die ulcerierte Oberfläche des Tumors secerniert eine reichlich abfließende und übelriechende Jauche. Durch ein das ganze rechte Parametrium einnehmendes, hartes, zweifingerstarkes Infiltrat steht der Uterus fest mit der Beckenwand in Verbindung; auch links vom Uterus ist eine deutliche Härte zu fühlen. Bei der Palpation vom Rektum aus erweist sich das Ligamentum cardinale als verdickt, hart und unbeweglich.

Mikroskopische Diagnose: Alveoläres Plattenzellencarcinom des collum uteri. Behandlung: Abtragung der prominierenden weichen, carcinomatösen Wucherungen durch Curette und scharfen Löffel. Darauf werden zwecks etwaiger späterer Kombination der Mesothoriumbestrahlung mit Röntgenstrahlen zur Einführung der weiten Specula zwei seitliche, die Mm. bulbo- und ischiocavernosi durchtrennende Schuchardt'sche Entspannungsschnitte angelegt, und nach Unterbindung der Hauptgefäße die parenchymatös noch reichlich blutende Wunde für 26 Stunden tamponiert. Es setzt darauf sofort die Mesothoriumapplikation ein. Anwendung der Silberkapsel ohne Filterung, Befestigung der Kapsel in dem Krater durch lockere Tamponade. Es werden auf diese Weise in 12 Tagen 8640 mg/Stunden verabfolgt. Schon nach dieser Zeit trat klinisch eine deutliche Änderung des Befundes ein. Man vermißte die jauchige, äußerst übelriechende Sekretion, die Geschwürsflächen bildeten sich zurück, die Wandung des Kraters wurde glatt und hart; die weichen Massen machten einem festen, sclerotischen Bindegewebe Platz. Nach 20 Tagen war der Krater weiter zusammengeschrumpft, es resultierte ein enger, kurzer Trichter. Mit der objektiven Besserung des Genitalbefundes schreitet auch eine Besserung des subjektiven Befindens der Patientin parallel. 34 Tage nach Beginn der Behandlung, nachdem im ganzen 260 Lichtminuten Röntgenstrahlen und 14 280 mg/Stunden Mesothorium zur Einwirkung gekommen waren, ist von dem Krater nur noch eine nach oben zu blind endende

Narbe übrig, die etwas gewulstete, harte Ränder aufweist. Die narbigen Einziehungen sind mit spärlichem, gelblichen, keinen üblen Geruch mehr aufweisenden Schleim bedeckt. In dem Probeexcisionsstück aus einem etwas uneben gestalteten Teil der Narbe sind mikroskopisch an keiner Stelle mehr Carcinomzellen nachweisbar. Ein deutlicher Rückgang der Infiltration der beiden Parametrien ist nicht zu konstatieren; der Uterus ist nach wie vor unbeweglich. Da eine rationelle Applikation des Röhrchens sich bei dem damaligen Befund als unmöglich erweist, wird mit einem Troikart die bindegewebige, die Scheide oben verschließende Narbe perforiert und die Kommunikation des Uteruscavums mit der Vagina wieder hergestellt. In diesen Kanal wird der Bestrahlungskörper nunmehr unter möglichst aseptischen Kautelen möglichst hoch hinauf eingeführt. Die Patientin erhielt auf diese Weise noch 2700 mg/Stunden Mesothorium, sodaß im ganzen 16 890 mg/Stunden zur Einwirkung kamen. Die Besserung, die sich auf diese Weise im Zustande der Patientin erzielen ließ, war eklatant. Die Infiltrationen wurden schwielig, schrumpften, verschwanden aber nicht ganz. Subjektiv fühlt die Patientin sich wohl; sie hält sich für gesund, hat Appetenz, nimmt an Gewicht zu. Die anfänglich bestehenden heftigen Schmerzen sind gänzlich verschwunden. Patientin hat eine gesunde Gesichtsfarbe. Zwecks weiterer Beobachtung und Bestrahlung wird sie noch nicht aus der Klinik entlassen.

Fall V.

Carcinoma vaginae. Heilung.

Frau Ch. Z. . . ., 63 Jahre alt. Patientin gibt bei der Aufnahme am 23. 5. an, seit 14 Tagen reichlichen blutigen Ausfluß zu haben; keine Schmerzen. 8 Entbindungen, seit 16 Jahren Menopause. Die Frau befindet sich in schlechtem Ernährungszustand und sieht hochgradig anämisch aus. Die

innerliche Untersuchung ergibt folgenden Befund: Die ganze Vagina ist mit Ausnahme des unteren Drittels von harten, bis taubeneigroßen Carcinomknoten eingenommen. Die carcinomatöse Wucherung reicht im hinteren Scheidengewölbe bis dicht an die Portio vaginalis heran. Diese selbst ist unverändert. Die Oberfläche der Geschwulstknoten ist teilweise zerfallen, die ulcerierten Stellen sezernieren einen reichlichen, blutig-jauchigen Ausfluß und die Scheidenwand ist an den anscheinend carcinomfreien Stellen hart und infiltriert. Uterus ist klein, liegt retroflektiert, ist beweglich.

Mikroskopischer Befund: Alveoläres Plattenzellencarcinom der Vagina. Nach 10 Tagen ist, nachdem bis dahin 3780 mg/Stunden Mesothoriumstrahlung appliziert war, bei der Palpation ein deutlicher Erfolg noch nicht zu verzeichnen. Die Patientin gibt lediglich an, keine Schmerzen zu haben, fühlt sich wohl. Nach einer 24tägigen Behandlung, bei der 10 260 mg/Stunden Mesothorium verabreicht wurden, hat sich das Bild derartig geändert, daß man zunächst an eine Verwechselung der Patientin glauben konnte. Es sind in der Vagina keinerlei Knoten mehr zu fühlen; nur im hinteren Scheidengewölbe ist die Schleimhaut etwas rauh, ähnlich wie bei Colpitis granulosa; rechts an der Portio befindet sich ein nicht ulcerierter, harter, erbsengroßer Knoten, bei dessen Palpation man von Verdacht auf Carcinom sprechen konnte. Auch bei Besichtigung der mit zwei Specula dilatierten Vagina sind Ulcera nicht mehr vorhanden; die hintere Wand der Scheide, die noch etwas uneben ist, ist bis auf minimale Reste vollkommen mit Epithel überzogen, an keiner Stelle Jauchung noch Blutung; Portio vaginalis ist klein, zierlich; Scheidengewölbe ist narbig eingezogen, sodaß der Übergang der Vagina in die Portio fast unmerklich von statten geht. Bei der kombinierten Untersuchung per Rectum fühlt man an der vorderen Seite der hinteren Wand der Vagina einen kurzen, harten, querverlaufenden, narbigen Strang; die

Schleimhaut des Rectums ist überall weich. Anhänge normal. Links besteht eine deutliche Spannung des Ligamentum rectouterinum; die Basis desselben fühlt sich breit und derb an. Der Gesamteindruck des Palpationsbefundes war unbedingt derart, daß man die Diagnose auf Carcinom nicht hätte stellen können, wenn man nicht vorher den Fall gekannt hätte. Nach 3 Wochen hat sich das Bild noch weiterhin gebessert, ohne daß eine weitere Bestrahlung erfolgt wäre. Der Knoten in der Nähe der Portio ist verschwunden; links von der Portio eine etwa 10 pfennigstückgroße, oberflächliche Ulceration ohne jede Infiltration. Schleimhaut der Vagina überall weich, vollkommen mit Epithel ausgekleidet. Subjektiv und klinisch Heilung.

Fall VI.

Inoperables Carcinom der Portio vagin. uteri. Wesentliche Besserung.

Frau E. W. . . ., 61 Jahre alt. Patientin klagt über seit ca. 8 Wochen bestehenden, reichlichen, schmierigen Ausfluß. Seit etwa der gleichen Zeit bestehen drückende Schmerzen im Unterleib.

Objektiver Befund: Die Portio vaginalis und das Scheidengewölbe ist ringsherum zerklüftet: es besteht am oberen Ende der Vagina ein Trichter, in den man bequem ein Fingerglied einlegen kann. Die Wand des Kraters wird von weichen, bei Druck abbröckelnden Gewebswucherungen gebildet. Die Ränder der trichterförmigen Veränderung sind wallartig aufgeworfen, hart, uneben. Von der geschwürig zerfallenen Krebshöhle gehen nach beiden Seiten hin, besonders nach links, harte Infiltrationen aus, die den Uterus fest an der Beckenwand fixieren.

Mikroskopischer Befund: Plattenepithelzellencarcinom der Portio vaginalis. Nach fünfwöchentlicher Bestrahlung, in der 9870 mg/Stunden Mesothorium zur Einwirkung

kamen, haben sich die oberflächlichen carcinomatösen Wucherungen abgestoßen, es besteht weder Blutung noch Jauchung. Im Scheidengewölbe befindet sich ein sich schnell nach oben zu verjüngender Trichter, der eben noch die Fingerkuppe einlegen läßt. Die Umgebung der Delle wird durch einen harten kallösen Ring gebildet; ebenso erweisen sich die Wände der kleinen Vertiefung als knorpelhart, uneben, höckerig. Die Infiltrationen in der Umgebung sind anscheinend in harte Schwielen umgewandelt, aber noch deutlich als derbe, den Uterus fest einmauernde Stränge palpabel. Das Allgemeinbefinden der Patientin hat sich deutlich gehoben. Oberflächlich im mikroskopischen Bild kein Carcinom mehr nachweisbar; die Bestrahlung wird fortgesetzt.

Fall VII.

Carcinoma cervicis uteri non operabile. Wesentliche Besserung.

Frau P. K. . . ., 56 Jahre alt. Patientin sucht die Klinik auf, weil nach 7 Jahre lang bestehender Sistierung der Periode vor 8 Wochen Blutabgang eingetreten ist, der mit kurzen Unterbrechungen bis dahin bestehen blieb.

Objektiver Befund: Das Collum uteri ist kolbig verdickt; die hintere Muttermundslippe stellt einen zweifingerdicken, harten, an der Oberfläche ulcerierten Wulst dar. Der Cervikalkanal ist im Anfangsteil auf etwa 10-Pfennigstückgröße erweitert, er verjüngt sich nach oben zu. Aus der cervikalen Höhle ragen bröckelige, jauchig zerfallene, unebene, weiche Massen hervor. Das obere Scheidengewölbe ist beiderseits vom Uterus, besonders links, hart infiltriert. Uterus ist nicht ganz beweglich.

Mikroskopische Diognose: Plattenepithelzellencarcinom der Portio vaginalis mit deutlich ausgesprochener Chromophilie der Zellkerne. Mit der Curette werden die weichen Wucherungen entfernt. Darauf werden in $3^1/_2$

Wochen im ganzen 8910 mg/Stunden Mesothorium und 960 mg/Stunden Radium appliziert. Der Erfolg ist überraschend. Die Blutung und Jauchung steht vollkommen, es ist eine weitgehende Schrumpfung des unförmig aufgetrieben gewesenen Collum eingetreten, wenn schon die Portio vaginalis noch als deutlich verdickt und verhärtet zu fühlen ist. Es gelingt nicht mehr zwischen die noch etwas ektropionierten Muttermundslippen mit dem Finger einzudringen. Das carcinomatöse Geschwür von beträchtlicher Ausdehnung hat sich nunmehr zu einer von kallösen Wandungen umschlossenen Nische umgewandelt. Bei der Besichtigung der mit 2 Specula eingestellten Portio erweisen sich die Muttermundslippen als fast vollständig mit Epithel überzogen. Nur in der nächsten Umgebung des noch etwas klaffenden Muttermundes besteht noch eine geringgradige oberflächliche Ulceration, die bei Berührung blutet und noch spärliches, gelblich seröses Sekret absondert, das keinen üblen Geruch mehr aufweist; die ganze Veränderung sieht der gutartigen Erosionsbildung sehr ähnlich. Die Infiltration in der Umgebung des Uterus besteht noch, sie fühlt sich überaus derb und schwielig an. Patientin fühlt sich durchaus wohl, trotz dringenden Abratens besteht sie auf ihrer Entlassung, da sie sich für gesund hält.

Fall VIII.

Sehr weit ausgedehnter Scheidenkrebs. Fast völlige Heilung.

Frau S. H...., 63 Jahre alt. Menopause seit 13 Jahren. Seit 10 Wochen bestehen heftige stechende Schmerzen im Kreuz und im Unterleib. Seit etwa der gleichen Zeit reichlicher, schmieriger, gelbgrüner Ausfluß.

Objektiver Befund: Fast die ganze Vagina wird von knolligen, teilweise geschwürig zerfallenen Wucherungen eingenommen. Ein großer Teil des hinteren Scheidengewölbes und die ganze hintere Partie der Portio vagi-

nalis und cervicalis ist in ein etwa 5-markstückgroßes, unregelmäßig begrenztes Geschwür mit hartem, unebenen Grund und wallartig aufgeworfenen Rändern umgewandelt. Die vordere Muttermundslippe ist klein, zu beiden Seiten oberflächlich zerklüftet, zerfällt auf Druck. Bei der Untersuchung per rectum fühlt man das ganze Septum rectovaginale verdickt und unnachgiebig, hart; jedoch besteht keine wesentliche Vorwölbung der Wucherungen nach dem Rectum zu. Die Schleimhaut des Mastdarms ist an keiner Stelle mit der Unterlage unbeweglich verwachsen. Die Wucherungen greifen beiderseits auf das Septum vesicovaginale über, trotzdem der größte Teil der vorderen Wand frei ist von Wucherungen, wird das Lumen der Vagina fast vollständig durch die Carcinomknoten ausgefüllt.

Mikroskopisch: alveoläres Plattenzellencarcinom der Vagina. Nach voraufgegangener mechanischer Säuberung und Abtragung der am meisten prominenten Stellen werden die carcinomatösen Partien reichlich mit Mesothorium und Radium bestrahlt. Nach 14 Tage langer Applikationsdauer, nachdem im ganzen 9850 mg/Stunden radioaktiver Substanz eingewirkt hatten, kann durch die Palpation eine deutliche Verhärtung und Verkleinerung der Carcinomknoten festgestellt werden. Die zerfallenden Massen stoßen sich reichlich nekrotisch ab, die Ulcerationen reinigen sich, der Geschwürsgrund beginnt sich narbig zusammenzuziehen und sich zu überhäuten. Nach 4 Wochen und Applikation von 16790 mg/Stunden Mesothorium plus Radium ist die Vagina bequem für den palpierenden Finger passierbar. Die Knoten sind weiterhin zusammengeschrumpft, so daß die hintere Scheidenwand nur noch ganz geringe, oberflächliche Unebenheiten aufweist, die Sekretion ist minimal, es besteht noch deutlich fauliger Geruch der Absonderung. Die Schleimhaut des Rectums ist an den vorher als normal befundenen Stellen weich und verschieblich geblieben; ein Fortschritt der carcinomatösen Wucherung hat nicht stattgefunden. Patientin wird weiter bestrahlt.

Fall IX.

Großes Becken-Carcinomrecidiv; ungebessert.

Frau L. H. . . ., 49 Jahre alt. Ausgedehntes Beckenrezidiv nach im vorigen Jahre ausgeführter Totalexstirpation des Uterus und der Adnexe wegen Carcinoma cervicis. Patientin leidet seit mehreren Monaten an intensiven Schmerzen in der Tiefe des Beckens linkerseits. Objektiv besteht bei kombinierter Untersuchung ein als faustgroß erscheinender, harter, auf Druck schmerzhafter, unbeweglich mit der Beckenwand verwachsener Tumor. Das linke Bein ist hochgradig ödematös, die Motilität und Sensibilität des linken Beines ist aufgehoben, es besteht eine leichte spastische Kontraktur des Beines im Kniegelenk. Vaginale Applikation von 630 mg/Stunden Mesothorium, unter Verwendung eines 2 mm starken Bleifilters. Weder subjektive noch objektive Besserung, die Patientin tritt aus der Behandlung aus.

Fall X.

Ausgedehntes Becken-Scheidenrecidiv; ungebessert.

Frau A. H. . . ., 41 Jahre alt. Beckenrezidiv nach abdominaler Totalexstirpation wegen Carcinoma der Portio vaginalis und der Cervix uteri vor einem Jahr. Patientin leidet seit mehreren Wochen an heftigen stechenden Schmerzen im Unterleib. Es besteht reichlicher, übelriechender Ausfluß.

Objektiver Befund: Der obere Teil der Vagina wird von einer harten, oberflächlich ulcerierten, stark jauchenden, kleinfaustgroßen Tumormasse eingenommen. Applikation von 570 mg/Stunden Mesothorium und 840 mg/Stunden Radium innerhalb von 6 Wochen. Patientin gibt zeitweise eine vollständige Sistierung der ihr sonst unerträglichen Schmerzen an. Objektiv war lediglich das Aufhören der Blutung, die Reinigung und oberflächliche

Epithelisierung des Rezidivknotens nachzuweisen. Eine Volumenabnahme des carcinomatösen Tumors war nicht zu konstatieren. Die Bestrahlung wird noch fortgesetzt.

Zwei weitere inoperable Cervixcarcinome sowie ein Beckenscheidenrezidiv nach im März d. Js. vorgenommener abdominaler Radikaloperation wegen Carcinoma cervicis befinden sich noch im Anfangsstadium der Bestrahlung.

Außerdem wurden 2 Fälle von abdominaler Radikaloperation wegen Carcinoma colli uteri von der Vagina aus prophylaktisch bestrahlt. Einzelheiten über diese Fälle mitzuteilen, wäre derzeit noch verfrüht.

Von den obigen 10 Fällen erfuhren also 4 inoperable Uteruscarcinome eine an Heilung grenzende Besserung; von 2 Scheidenkrebsen wurde der eine unter Vorbehalt weiterer Kontrolle als geheilt entlassen, der andere, ein sehr weit fortgeschrittener Fall, so beeinflußt, daß er in kurzer Zeit ebenfalls weiterer Behandlung nicht bedarf; drei Carcinomrecidive und ein sehr weit fortgeschrittenes Cervixcarcinom erfuhren keine nennenswerte Besserung.

c) Mikroskopische Untersuchungen.

Daß diese zunächst rein klinisch in die Augen fallenden Besserungen der Carcinomkranken auch in objektiver Hinsicht einen wirklichen Fortschritt bedeuten und nicht einen Scheinerfolg darstellen, der lediglich auf einer vorübergehenden symptomatischen Beeinflussung und einem bei der Schwere der Krankheit als besonders unangebracht erscheinenden Optimismus beruht, das beweisen die pathologisch-anatomischen und mikroskopisch verfolgbaren Veränderungen, die das carcinomatöse Gewebe im Verlauf der Bestrahlung erfährt.

Es wurden daher zwecks möglichst objektiver Beurteilung jedes einzelnen Falles sowohl vor Einsetzen der

Behandlung die Diagnose der malignen Wucherung, auch wenn sie schon vorher durch den Palpationsbefund sicher gestellt war, durch die mikroskopische Untersuchung erhärtet, und eventuelle Wachstumseigentümlichkeiten des betreffenden Carcinoms erkannt, als auch im Verlauf der Bestrahlung möglichst häufig probeweise oberflächliche Excisionen vorgenommen. Bei der mikroskopischen Untersuchung der excidierten Stücke bediente ich mich der Färbung mit Hämotoxylin-Eosin- und van Giesonlösung. Die von mir in pathologisch-anatomischer Hinsicht gemachten Beobachtungen stimmen im ganzen mit den von Wickham und Degrais, Krönig, Gauß, Aschoff, Czerny und Caan, Döderlein u. a. bei der Untersuchung von durch Strahlenwirkung beeinflußten Tumoren erhobenen Befunden überein.

Es kehren stets dieselben Bilder wieder. Die überaus charakteristischen einzelnen Stufen der Veränderung des carcinomatösen Gewebes veranschaulichen die Figuren 3 bis 6. Fig. 3 zeigt zunächst das gewöhnliche Bild eines Plattenepithelkrebses. Das Epithel durchwuchert die Maschen des Bindegewebes in Form von soliden Strängen und in drüsenkanalähnlichen Zügen, die beide durchaus an Volumen wechseln, Anschwellungen und Verjüngungen verschiedener Art zeigen. Die einzelnen Zellkerne des Carcinoms erweisen sich wie häufig, so auch in dem betreffenden Bild, als außerordentlich chromophil, was bei stärkerer Vergrößerung auf zahlreiche in den Krebszellen vorhandene, verschiedenartige, unregelmäßige, indirekte Kernteilungsfiguren zurückzuführen ist; ein sicheres Zeichen für die außerordentlich lebhafte Zellteilung. Zugunsten der Vermehrungsfähigkeit und der unbegrenzten Wucherung ist den Zellen jede Differenzierung und spezifische Funktion verloren gegangen.

Die durch die Einwirkung der Strahlen hervorgerufene Veränderung des typischen Carcinoms, ein Effekt, der schon durch relativ geringe Applikationsdauer zu erreichen ist,

demonstriert die Fig. 4. Die Krebsstränge und Nester sind zusammengeschmolzen, an vielen Stellen sind noch deutlich ihre spärlichen Überreste bemerkbar. Das zwischen dem carcinomatösen Gewebe gelegene bindegewebige Stroma nimmt die Hauptmasse des Gewebes ein. Betrachtet man einen derartigen, im Verschwinden begriffenen Carcinomrest bei stärkerer Vergrößerung (cf. Fig. 5), so sieht man, daß die Carcinomzellen die ihnen eigentümliche Struktur gänzlich eingebüßt haben. Sie sind abgestorben, zusammengeschrumpft, die Zellkerne stellen eigentümliche, nicht näher differenzierbare Verklumpungen dar; das Ganze ist im Begriff von rings aus der Nachbarschaft eingewanderten Leukocyten resorbiert zu werden. Die schon bei schwächerer Vergrößerung als große blaue Flecke imponierenden, keine nähere Differenzierung erkennenlassenden Zellenmassen erscheinen bei stärkerer Vergrößerung als aus eigentümlich großen und protoplasmareichen Einzelgebilden bestehend. Diese Elemente stellen eine Art von Riesenzellen dar, bei denen die Kernvermehrung ausblieb und der Kern in Degeneration und Zerfall begriffen ist, während der übrige Zelleib sich vergrößerte. In dem hyalin aussehenden, keine nähere Struktur aufweisenden Protoplasma der Zelle liegt an irgend einer Stelle der oft viel gelappte, unförmig gestaltete Kern. Das Chromatin ist entweder diffus über den ganzen Kern zerstreut oder aber zu einzelnen dunkel gefärbten Punkten zusammengeflossen und verdickt, die in einzelnen Ausbuchtungen des mehrere winklige Fortsätze bildenden Kerns liegen.[1]) An anderen Stellen liegen ganze Haufen von großen, anscheinend von

1) Anmerkung bei der Korrektur: Herr Prof. Dr. von Drigalski, dem ich anläßlich einer besonderen Gelegenheit meine Präparate zu zeigen Veranlassung fand, hatte bei der Durchsicht derselben die Güte, mich darauf aufmerksam zu machen, daß die an den Carcinomzellen und ihren Kernen vorhandenen Veränderungen mit den unter dem Einfluß der Chinintherapie an den Malariaplasmodien beobachteten Zerstörungen und Zerfallserscheinungen eine auffallende, weitgehende Ähnlichkeit aufweisen.

einer Membran umgebenen, hyalinen Zellen, die im Innern zahlreiche verschieden große Vacuolen aufweisen. Von einem Kern ist in diesen in Einschmelzung und Cytolyse begriffenen Zellen überhaupt nichts nachzuweisen. Oder aber man sieht in solchen Zellen noch unscharf begrenzte, gequollene Kerne ohne bestimmte Struktur; bei anderen ist das Protoplasma nur spärlich vorhanden, die Zelle ist nicht mehr als solche von der Umgebung in ihrem ganzen Umfang abzugrenzen. Derartige, anscheinend in verschiedenen Stadien der Nekrose begriffene Zellen, liegen in Haufen entsprechend den ursprünglichen Carcinomsträngen inselförmig zusammen. Im weiteren Verlauf dieses Prozesses sind Reste von Krebssträngen überhaupt nicht mehr nachzuweisen. Dem Zugrundegehen der Carcinomzelle geht die Resorption der Zellleiberüberreste durch Phagocytose parallel. Sei es durch den von dem nekrotischen Material als solchem ausgehenden Reiz, durch die bei der Zellvernichtung durch die Bildung der Zerfallsprodukte entstehenden chemischen Zersetzungen veranlaßt, sei es durch den bei der Bestrahlung erlittenen, direkten Reiz angeregt, beginnt das Bindegewebe der Lymphspalten, in denen die Carcinomzellen im Vordringen begriffen waren, lebhaft zu wuchern und sich auszubreiten. Es wächst förmlich zwischen die einzelnen abgestorbenen Carcinomelemente hinein und erobert so den ihm zukommenden Raum allmählich zurück. Die eigentliche Fortschaffung des nekrotischen Materials wird von zahlreichen herbeigewanderten, polymorphkernigen Leukocyten im Sinne der Phagocytose besorgt. Die Phagocyten sind sowohl an der Oberfläche wie in der Tiefe der Zelltrümmerhaufen reichlich anzutreffen. Es resultiert so das Bild von akuten entzündlichen Veränderungen des Bindegewebes, ohne daß Mikroorganismen anzutreffen sind. Nach vollständiger Entfernung der Carcinomreste gewinnt das hyperplastische Stroma durch reichliche Vermehrung der fixen, spindelförmigen Bindegewebszellen, die durch zahlreiche feine sich verzweigende Fibrillen miteinander verbunden

sind, vollkommen die Überhand. Es entsteht ein elastisches, ziemlich zellreiches, im Anfang locker gefügtes Bindegewebe, das reich ist an neugebildeten Blutgefäßen und allmählich einem festen, derbfaserigen, engmaschigen Narbengewebe Platz macht. (Siehe Fig. 6.) Die Entnahme eines Probeexcisionsstückes ist in diesem Stadium meist mit der Curette nicht mehr möglich und wird am bequemsten mit einer langen Schere vorgenommen. Durch die Schrumpfung des neu entstandenen Bindegewebes kommt es in manchen Fällen zu einer förmlichen Ektropionierung der Lippen des äußeren Muttermundes, so daß die Cervixschleimhaut die oberflächliche Bekleidung der derben, höckerigen Narbenwülste bildet. Das bei einer solchen Probeexcision sich ergebende Bild zeigt Fig. 7. Trotz der Verabreichung von 12 120 mg/Stunden Mesothorium lassen die gesunden hohen Cylinderepithelzellen der cervikalen Uterusdrüsen keinerlei pathologische Veränderung erkennen.

Es ist selbstverständlich, daß ich mich bei dem Vergleich der auffälligen Veränderung des mikroskopischen Bildes des Carcinoms vor und nach der Behandlung nicht darüber hinwegtäusche, daß die entnommenen Gewebsstücke oberflächlich liegen und die beobachteten Veränderungen einen Anhaltspunkt für die Tiefenwirkung der Bestrahlung sowie einen Schluß über das endgültige Resultat nicht zulassen. Immerhin berechtigen diesbezügliche Untersuchungen Wickhams, die eine den obigen Veränderungen analoge Beeinflussung maligner Tumoren noch in 90 mm Tiefe feststellen konnten, zu den besten Hoffnungen.

Es hat somit die Behandlung der Carcinome der weiblichen Genitalien durch die intensive rationelle Bestrahlung mit radioaktiven Substanzen einen außerordentlichen, ganz ungeahnten Fortschritt erfahren. Schon jetzt können wir sagen, daß die Strahlentherapie des inoperablen Gebärmutterkrebses unter allen bekannten Me-

thoden die besten Resultate zeitigt. Wirkliche Erfolge lassen sich nur erzielen, wenn einem möglichst großen Dosen wirksamer Substanz zur Verfügung stehen und man in richtiger Weise von der Filterung Gebrauch macht. Ob eine endgültige Heilung erzielt wird, kann erst die Zukunft entscheiden. Einer großen Anzahl von carcinomkranken Frauen kann man zum mindesten durch die Strahlenbehandlung das Leben verlängern, und auch für diejenigen, die schließlich doch dem Carcinom zum Opfer fallen, stellt diese neue Behandlungsweise sicherlich die rationellste dar. Sie hat ihnen nicht nur in den letzten Tagen ihres Daseins das Gefühl des Siechtums genommen, sondern hat ihnen eine wirkliche Besserung in ihrem subjektiven und objektiven Befinden gewährt.

Dem behandelnden Arzt gereicht diese palliative Behandlungsmethode wegen der bekannten in die Tiefe gehenden Wirkungen zu ungleich größerer Befriedigung wie die anderen rein lokal wirkenden Palliativa, z. B. Aceton und Chlorzink.

Ob die strahlende Materie das Messer gänzlich zu verdrängen berufen sein wird, erscheint mir auch trotz der günstigen Verlautungen, besonders der Freiburger Klinik, noch als sehr zweifelhaft. So lange wir nicht ungleich größere Mengen der strahlenden Körper zur Verfügung haben, beharren wir auf dem Standpunkt der möglichst schnellen und möglichst radikalen Entfernung des Carcinoms. Ein Experimentieren mit zu kleinen Mengen an einem an sich operablen Fall ist durchaus zu verwerfen. Als besonders ungeeignet erscheinen mir auch bei Verwendung noch so großer Mesothoriummengen die Carcinome, die bei den jüngeren Frauen, d. h. im Alter von 20—35 Jahren zur Beobachtung kommen und starke Neigung haben, Metastasen zu bilden. Die Metastasenbildung kann die Mesothoriumbehandlung noch nicht mit Sicherheit vermeiden. Die Chancen der abdominalen Radikaloperation nach Freund-Wertheim sind als durchaus gün-

stig zu bezeichnen. Die sofortige Operation beseitigt in kürzester Zeit mit relativ großer Sicherheit alles Carcinomatöse aus dem Körper. Wird aber bei Bestrahlung eines beginnenden Carcinoms in einer Lymphdrüse, die nicht in den Bereich des Strahlenkegels fiel, ein carcinomatöser lebensfähiger Zellenkomplex unbeeinflußt gelassen, und die Behandlung wegen anscheinender Heilung abgebrochen, dann bedeutet der anfängliche Erfolg nur den Beginn des sicher eintretenden Siechtums. Diese Eventualität scheint besonders bei den in der Blüte des Lebens stehenden, noch menstruierenden Personen, bei dem vierwöchentlichen, mit der Bildung, Reifung und dem Austritt des Eis in Zusammenhang stehenden, wechselnden Blutreichtum des ganzen Genitaltraktus nicht von der Hand gewiesen werden zu können.

So erfordert die Therapie mit den radioaktiven Strahlen eine große Vorsicht und genaue Individualisierung jedes einzelnen Falles. So lange wir über das Experimentieren und die versuchsweise Verwendung nicht hinaus sind, und nicht über mit absoluter Sicherheit geheilte Fälle verfügen, so lange ist das Indikationsgebiet für die Verwendung der Strahlentherapie scharf abgegrenzt gegen jeden durch Radikaloperation mit größerer Wahrscheinlichkeit zu heilenden Krebs, so lange dürfen wir uns nicht für berechtigt halten, das Universalmittel gegen den Krebs gefunden zu haben und von operationslosen Heilungen des Gebärmutterkrebses zu sprechen. Nur dadurch, daß wir uns frei halten von jeder Selbsttäuschung, daß wir uns einen gesunden wissenschaftlichen Skeptizismus bewahren, werden wir der neuen Behandlungsmethode die Wertschätzung, die sie bisher erfahren hat, erhalten, und sie vor einer falschen Diskreditierung schützen; so wird sie die Hoffnungen erfüllen können, die wir auf sie setzen.

Fasse ich das Ergebnis meiner bisherigen Ausführungen nunmehr nochmals kurz zusammen, so lautet es folgendermaßen:

1. Junges wachsendes Gewebe wird durch die intensive Mesothoriumbestrahlung in der Weiterentwicklung gehemmt; es kann so weitgehend geschädigt werden, daß es abstirbt.
2. Die Anwendung der strahlenden Präparate in der Therapie erfordert eine möglichst genaue Dosierung, d. h. die Kenntnis von der Quantität und Qualität der Radioaktivität, die für den bestimmten Krankheitsfall erforderlich ist.
3. Nur große Mengen radioaktiver Substanz und langandauernde Einwirkung haben Aussicht auf dauernden Erfolg. Die stete Kontrolle der aus der Behandlung entlassenen Patienten allein wird etwaige Recidive frühzeitig genug erkennen lassen und über den Endeffekt entscheiden können.
4. Filtrierung und Applikation des Präparates erfordern möglichste Individualisierung.
5. Die radioaktive Bestrahlung ist zurzeit das beste Palliativmittel gegen den inoperablen Gebärmutterkrebs, die Behandlungsmethode der Wahl des Carcinoms der Vagina.
6. Durch die radioaktive Bestrahlung wird die carcinomatöse Zelle vernichtet. Von definitver Heilung des Krebses auf diesem Wege zu sprechen, ist zurzeit noch verfrüht. Das Hauptziel der weiteren Beobachtung ist, die Tiefenwirkung einwandsfrei festzustellen.

7. Durch Anwendung genügend dicker und geeigneter Filter erscheint die Beeinflussung der Carcinommetastasen durchaus möglich. Es fehlt der Methode wegen der Dispersion der Strahlen und der dadurch bedingten Abnahme der Wirkungsintensität vorläufig jede Sicherheit. Die Statistik wird entscheiden, ob die systematisch ausgeführte, in bestimmten Zeitintervallen zu wiederholende Bestrahlung aller wegen Carcinom Operierten Erfolge zeitigt.

8. Die Anwendung der Strahlentherapie ist durchaus indiziert bei Carcinomrecidiven, da die Operation häufig die Wucherungsenergie der rezidivierenden Neubildung erhöht.

9. Nach vorausgegangener Operation erscheint die prophylaktische systematische Bestrahlung des Krebsherdes und der Operationsnarbe, in der erfahrungsgemäß die meisten Rezidive auftreten, durchaus zweckmäßig.

10. Bei operablen Krebsen der Gebärmutter, bei denen aus irgend einer anderen Ursache die Operation kontraindiziert ist, ist die Bestrahlung durchaus geboten, bei den unkomplizierten operablen dagegen vorläufig nicht.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. Veit für die gütige Überlassung der radioaktiven Präparate, die Überweisung der einschlägigen Fälle sowie für das rege Interesse, mit dem er meine Arbeit förderte, meinen verbindlichsten Dank an dieser Stelle auszusprechen. Aufrichtigen Dank sage ich ferner Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. Beneke, der die Liebenswürdigkeit hatte, die mikroskopischen Präparate mit mir durchzusehen; weiterhin bin ich Herrn Geheimrat Professor Dr. Dorn für das liebenswürdige Entgegenkommen bei der im Physikalischen Institut der hiesigen Universität vorgenommenen Messung der Radioaktivität der verwendeten Substanzen zu besonderem Danke verpflichtet.

Literatur.

1. Otto Hahn: Über die Eigenschaften des technisch hergestellten Mesothoriums und seine Dosierung. Chemikerzeitung, 1911, Nr. 42.
2. Erdmann: Lehrbuch der anorganischen Chemie; 5. Aufl. 1910.
3. Hollemann: Lehrbuch der anorganischen Chemie; 11. Aufl. 1913.
4. E. Rutherford: Radioaktive Umwandlungen, Deutsch von M. Levin, Braunschweig 1907, Vieweg.
5. Curie, Mme: Untersuchungen über die radioaktiven Substanzen, übersetzt von Kaufmann, Braunschweig 1904.
6. Curie, P.: Die Entwicklung des Radiums, Leipzig 1912, Akademische Verlagsgesellschaft.
7. H. Mache und St. Meyer: Aus Handbuch der Radiumbiologie und Therapie, herausgeg. von Prof. Lazarus, Maße und Maßmethoden.
8. I. Plesch: Berl. Kl. Woch. 1912, Nr. 49, p. 739.
9. Ad. Bickel: Berl. Kl. Woch. 1912, Nr. 49, p. 777.
10. Danysz: De l'action path. des rayons et des émanations émis. par le radium sur diff. tissus et diff. organismes. C. r. de l'Acad. des Sciences 1904. Vol. 138, Nr. 7, p. 461.
11. Werner, R.: Vergleichende Studien zur Frage der biol. u. therapeut. Wirkung der Radiumstrahlen. Klinische Chirurg. 1906, Bd. 52.

12. Walkhoff: Radiumwirkung. Photographische Rundschau, Oktober 1900.
13. Obersteiner: Die Wirkung der Radiumstrahlen auf das Nervensystem. Wien. Kl. Woch. 1904, p. 1049.
14. Scholz, W.: Über die physiol. Wirkung der Radiumstrahlen und ihre therapeutische Verwendung. D. Med. Woch. 1904, Nr. 3 und Nr. 25. Zentralblatt f. ges. Therapie 1904.
15. Rehns: Note sur quelques actions du radium. C. r. des séances de la Soc. de Biol. 1904, p. 206.
16. Birch-Hirschfeld: Die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf das Auge. Arch. f. Ophthal. 1904, Bd. 59.
17. Heineke: Zur Kenntnis der Wirkung der Radiumstrahlen auf tierische Gewebe. Münch. Med. Woch. 1904, Nr. 31.
18. Blauel: Experimentelle Untersuchungen über Radium. Beiträge zur klinischen Chirurgie, 1905, Bd. 45, Heft I; und Deutsch. Med. Woch. 1905, Nr. 10.
19. I. und M. Boden: Sitzungsbericht d. allg. ärztl. Vereins zu Köln. Münch. Med. Woch. 1904, p. 459 u. 857.
20. Seldin: Über die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf innere Organe und den Gesamtorganismus der Tiere. Diss. Königsberg, 1904.
21. Albers-Schönberg: Über eine bisher unbekannte Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Organismus der Tiere. Münch. Med. Woch. 1903, p. 1859.
22. London: I. Einwirkung der Radiumstrahlen.
    II. Zur Lehre von den Becquerel-Strahlen und ihrer physiol. pathol. Bedeutung. Berl. Kl. Woch. 1903.
    III. Weitere Untersuchungen über Radiumwirkung. Berl. Kl. Woch. 1905, Nr. 42.
23. Butlin, Henry: Über 2 Fälle, die durch lange dauernde Bestrahlung gestorben sind. Zentralbl. f. Röntgen-, Radium- und verwandte Gebiete, 1910, Nr. 2.

24. Sitzungsbericht des XV. Kong. d. Deutsch. Ges. f. Gyn. zu Halle. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 24, 1913 und Kroenig und Gauss, Die Strahlentherapie in der Gynäkologie: Röntgen- oder Radiumtherapie?, Zentralbl. f. Gyn. 1913, Nr. 5.
25. Hertwig, O.: Die Radiumkrankheit tierischer Keimzellen. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 72, II. Abt., S. 1—95.
Hertwig, G.: Seeigelbestrahlung. l. c. Bd. 79 S. 201.
Hertwig, O.: Die Radiumstrahlen in ihrer Wirkung auf die Entwicklung tierischer Eier. Preuß. Akad. d. Wissensch. 1910, Bd. 11 S. 221 u. 1912 Bd. 31 S. 554.
Derselbe: Das Radium als Hilfsmittel für entwicklungs-physiologische Experimente. Deutsche Med. Woch. 1911, Nr. 48.
Derselbe: Mesothoriumversuche an tierischen Keimzellen. Sitzungsbericht der Kgl. Preuß. Akad. der Wissensch. Nr. 40 S. 844, Arch. f. mikrosk. Anat. 1911, Bd. 76.
26. Schwarz: Über die Wirkung der Radiumstrahlen, Arch. f. d. ges. Phys. 1903, Bd. 100, Wiener Med. Presse, 1904, Nr. 23.
27. C. W. Edwards und B. Davis: Journ. of. Soc. of. chem. Ind. 24, 266, 1905.
28. Regaud zitiert nach L. Wickham: Allgem. histol. Veränderungen der Gewebe unter dem Einfluß der Strahlenwirkung. Berl. Kl. Woch. 1913, Nr. 22 u. 23.
29. Abbe zitiert nach L. Wickham und Degrais: Die Verwendung des Radiums bei Hautepitheliomen. In Handb. d. Radiumbiologie etc. Herausgeg. von Prof. Lazarus.
30. Oudin und Verchère: Du radium en gyn. Bull. méd. 1906, Nr. 54.
31. Dominici: Du traitement des tumeurs malignes par le rayonnement ultra-pénétrant du radium. Bull. de

l'assoc. franc. du cancer. 1908, Nr. 4, et Progrès méd. 1911. Nr. 14 u. Acad. de méd. Paris 25, III. 1910.

32. Dominici und Barcat: Sur le processus histolog. de la régression des tumeurs malignes sous l'influence du rayonnement -γ du radium. C. r. soc. biol. 13 juin 1908.
33. Chéron, H.: Du traitement des salpingoovarites, des fibromes utérins et scleroses utérines par le rayonnement ultraprénétrant du radium. Obstétr. nov. 1909 u. Journ. de Radiol. Sept. 1910, sowie Journ. de méd. de Paris 1911, Nr. 49.
34. L. Wickham und Degrais: (l. c.) p. 433 ff. und Radiumtherapie, deutsche Ausgabe von Dr. Max Winkler, Berlin, Jul. Springer, 1910, p. 249 ff.
35. Petit: „Gynécologie", 1909, Nr. 4.
36. Sitzungsbericht des V. Internat. Kongresses f. Geb. u. Gyn. in Petersburg, Sept. 1910.
37. A. Bickel und Minami: Über die biologische Wirkung des Mesothoriums. Berl. Klin. Woch. 1911, Nr. 31, p. 1413.
38. Minami, D.: Über die biologische Wirkung des Mesothoriums. Berl. Klin. Woch. 1911, Nr. 40, p. 1798.
39. Baumm, G.: Vorläufige Mitteilungen über die therapeutische Verwendbarkeit des Mesothoriums. Berl. Klin. Woch. 1911, Nr. 35, p. 1594.
40. Friedländer: Myome u. Blutungen, Deutsch. Med. Woch. 1912, Nr. 13 und lokale Mesothoriumtherapie, Berl. Klin. Woch. 1912, Nr. 15, p. 696.
41. Arendt: Behandlung inoperabler Carcin. des Uterus mit Radiumstrahlen. Deut. Med. Woch. 1911, p. 1478.
42. Sitzungsbericht der Berl. Med. Gesellschaft. Deut. Med. Woch. 1912, p. 632, 681, 826, 1521, 1777, 2145.
43. Rubens-Duval: L'action du rayonnement ultrapénétrant du radium sur les cancers inopérables du col de l'utérus. Soc. méd. des hôp. 28, VII, ref. Sem. méd. 1911, p. 311.

44. Meidner: Weitgehende Beeinflussung eines Portiocarc. durch Mesothoriumbestr. Die Therapie der Gegenwart, 4. Heft, 1913, p. 149.
45. Essen-Möller, E.: Einige Erfahrungen über Radiumbehandlung bei myomat. und klimakt. Blutungen. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Festnummer z. VI. int. Gyn. Kongr. Bd. 36, p. 213.
46. Chéron, H. et H. Rubens-Duval: Heilung eines inoper. Cervixcarcin. durch d. Bestrahlg. mit ultrapenetranten Radiumstrahlen. Soc. méd. des hôp. de Paris. Séance du 11. Okt. Ref. Berl. Klin. Woch. 1913. Nr. 2, p. 94. Presse méd. Nr. 84, p. 849.
47. Fiuzi, N. S.: Die Geschwulstformen, die durch Radium günstig beeinflußt werden. Brit. med. Assoc. Sekt. f. Elektrother. Liverpool. Sitzung vom 24. Juli. Ref. Münch. Med. Woch. Nr. 46, p. 2536, 1912. The Lancet, Aug. 3. p. 304.
48. Littauer, A.: Demonstr. eines wegen Carcinoms mit Radium bestrahlten Uterus. Ges. f. Geb. u. Gyn. in Leipzig. Sitzung vom 20. Mai. Ref. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 43, p. 1439, 1912.
49. Petit-Dutaillis, P.: A propos de la radiumthérapie des épithéliom. végétants du col de l'utérus. La Gyn. 16. Année. Nr. 3, p. 129.
50. Pinkuss, A.: Zur Mesothoriumther. bei Krebskranken. Berl. Med. Ges. Sitzung vom 20. März 1912. Ref. Deut. Med. Woch. Nr. 14, p. 681, 1912. Orig. Berl. Klin. Woch. Nr. 20, p. 935, 1912.
Derselbe: Zur Behandlung der inoperablen Carcinome mit Mesoth. u. kombinierten Behandlungsmethoden. Deut. Med. Woch. Nr. 38, p. 1777, 1912.
Derselbe: Demonstrat. von mit Mesothor. geheilten Carcinomfällen. VI. Internat. Kongr. f. Geb. u. Gyn. Berlin Sept. Ref. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 40, p. 1326, 1912.

51. Jeanne et Née: Cancer de l'utérus et radium; les imites de l'opération radicale et de la radiumthérapie. Norm. méd. 1911, Nr. 12.
52. Döderlein: Röntgenstrahlen u. Mesothorium in der gynäkol. Therapie, insbes. auch bei Uteruscarcinom. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 37, H. 5 und Zentralbl. f. Gyn. 1913, p. 893.
53. Seuffert: Die Erfahrungen der Kgl. Univ.-Frauenklinik München (Doederlein) mit dem Mesothor. und Röntgenbehandlung der Uteruscarcinome. Strahlentherapie. Bd. II, H. 2.
54. Bumm: Über Erfolge der Röntgen- u. Mesothoriumbestrahlung beim Uteruscarcinom. Berl. Klin. Woch. 1913, Nr. 22.
55. Kroenig und Gauß: (l. c.).
56. Kroemer, P.: Mesothoriumeinwirkung auf genitale Neubildungen. Zentralbl. f. Gyn. 1913, p. 896.
57. Voigts, H.: Mesothorium als Röntgenstrahlenersatz. Zentralbl. f. Gyn. 1913, p. 897.
58. Wanner: Sitzungsbericht des XV. Kongr. d. Deutsch. Ges. f. Gyn. zu Halle. Zentralbl. f. Gyn. 1913, p. 899.
59. Pinkuss: Ebendort, p. 900.
60. Wertheim: Wien. Med. Woch. 1913, Nr. 25.

Lebenslauf.

Am 11. Mai 1888 wurde ich, Karl Albrecht Ferdinand Gerhard Linnert, evangelischer Konfession, zu Kremkau, Kreis Stendal, als Sohn des Pastors Richard Linnert und dessen Ehefrau Pauline, geb. Schwieger, geboren, bin preußischer Staatsangehöriger. Ich besuchte das Pädagogium zum Kloster Unser Lieben Frauen in Magdeburg von Ostern 1900 ab und erwarb dort zu Ostern 1907 das Zeugnis der Reife. Ich studierte darauf bis Ostern 1912 an der Universität Halle Medizin. Im Sommersemester 1908 erledigte ich daselbst das erste Militär-Diensthalbjahr beim Füsilier-Regiment Nr. 36. Am 3. November 1909 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Halle, war während der klinischen Ausbildungszeit in den Ferien je 2 Monate in der Chirurgischen und Medizinischen Klinik, je 4 Wochen in der Psychiatrischen und Nervenklinik, im Pathologischen Institut und in der Augenpoliklinik als Volontär beschäftigt.

Am 17. Juni 1912 bestand ich in Halle die ärztliche Prüfung.

Als Medizinalpraktikant war ich vom 1. Juli bis 30. September in der Medizinischen Poliklinik, vom 1. Oktober bis 30. November und vom 1. Februar bis zum 30. Juni in der Frauenklinik, vom 1. Dezember bis 31. Januar in der Medizinischen Klinik in Halle tätig. Das Colloquium fand am 5. Juli 1913 statt. Die Approbation als Arzt wurde mir am 10. Juli 1913 mit der Gültigkeit vom 1. Juli desselben Jahres erteilt. Zur Zeit habe ich eine Assistenzarztstelle an der Kgl. Universitäts-Frauenklinik in Halle inne.

Als meine Lehrer verehre ich folgende Herren Dozenten:

Abderhalden, Anton, Baumert, Beneke, Bernstein, von Blume, von Bramann, Conrad, Denker, Dorn, Eberth, Eisler, Finger, Fränken, Fromme, Gebhardt, Grouven, Haasler, Harnack, Heynemann, von Hippel, Igersheimer, Karsten, Klebs, Menzer, Mohr, Oppel, Pfeifer, Roux, Schmidt, Schulz, Schulze, Stammler, Stieda, Stoeltzner, Veit, Volhard, Vorländer, Wullstein.

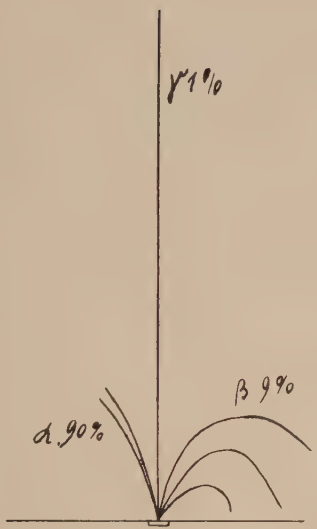

Fig. I.
Ungefilterte Strahlung.

Fig. II.
Mit Silber gefilterte Strahlung.

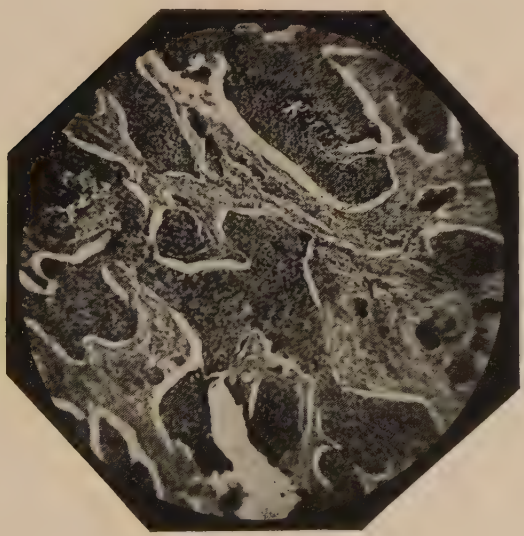

Fig. III.
Typisches alveoläres Plattenepithelzellencarcinom vor der Bestrahlung; Vergrößerung 95 fach.

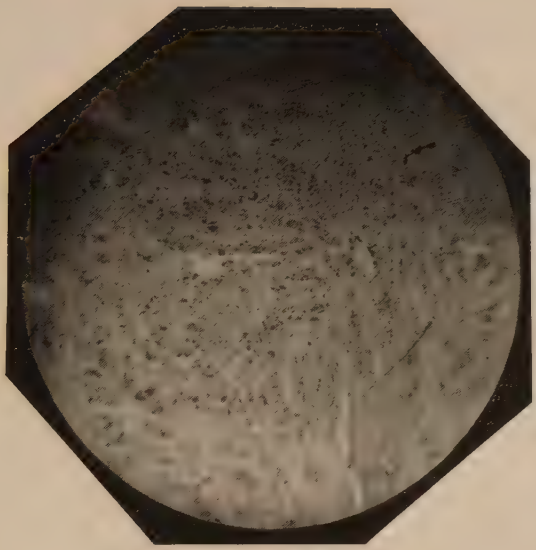

Fig. IV.
Probeexzision nach Applikation von 3260 mg/Stunden Mesothoriumstrahlung; schwache Vergrößerung (95 fach).

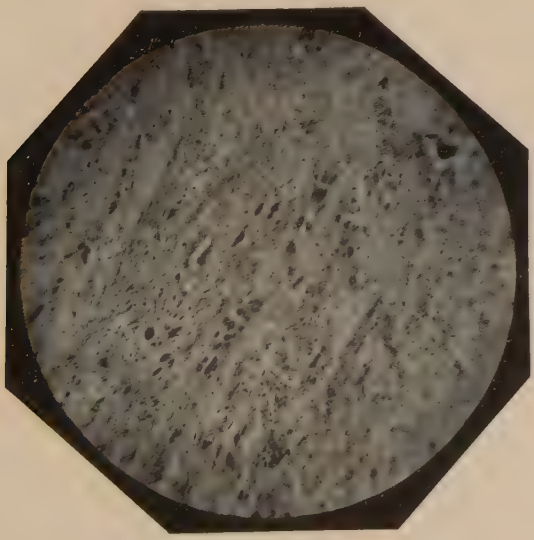

Fig. V.
Probeexzision nach Applikation von 12960 mg/Stunden Mesothoriumstrahlung; starke Vergrößerung (380 fach).

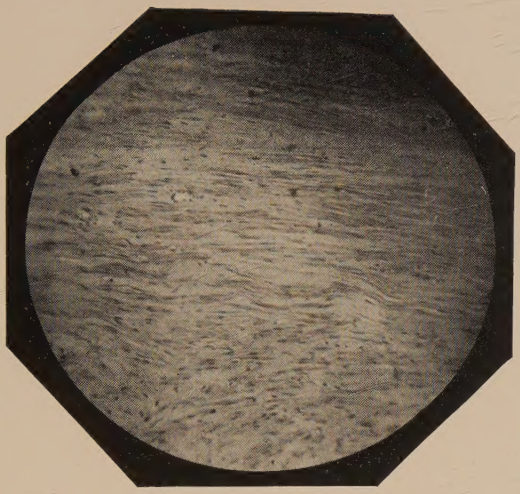

Fig. VI.
Probeexzision nach Applikation von 16980 mg/Stunden Mesothoriumstrahlung, entnommen nach vierwöchentl. bestrahlungsfreier Zeit; schwache Vergrößerung (95 fach).

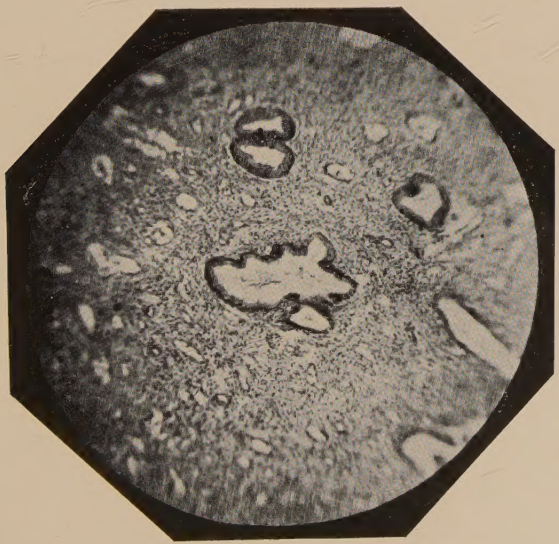

Fig. VII.
Probeexzision nach Einwirkung von 12120 mg/Stunden Mesothoriumstrahlung; normale Cervixdrüsen; schwache Vergrößerung (95 fach).